

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für internistische Onkologie und Hämatologie
der Kliniken Essen-Mitte

Einfluss einer Zweitlinien-Salvage-Therapie auf die Prognose von Patienten mit
metastasiertem Magenkarzinom
Ergebnisse einer retrospektiven Analyse aus einer Schwerpunktlinik für
internistische Onkologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Simone Hildegard Stahl
aus Würzburg
2014

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. H. Wilke
2. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Schuler

Tag der mündlichen Prüfung: 5. November 2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Ätiologie	6
1.3	Klassifikationen.....	8
	ICD-10	8
	Lokalisation	8
	Histologie.....	9
	Histopathologisches Grading	9
	Wachstumsmuster.....	9
	TNM-Klassifikation.....	10
	UICC-Klassifikation	11
	Residualtumor	13
1.4	Klinik.....	14
1.5	Diagnostik	14
1.6	Tumorstaging	15
1.7	Therapie.....	17
	Primäre Resektion / Therapie von Früh Tumoren	17
	Multimodale Therapie	20
	Therapie des metastasierten Magenkarzinoms	20
2	Fragestellung.....	24
3	Methodik und Patientenkollektiv	25
4	Ergebnisse	29
4.1	Patienten- und Tumorcharakteristika.....	29

4.2	Daten zur Zweitlinientherapie.....	31
4.3	Drittlinientherapie und Abschlussdaten	34
4.4	Daten zum Gesamtüberleben.....	35
4.5	Progressionsfreies Überleben.....	37
4.6	Subgruppenanalysen.....	39
	Alter.....	39
	Histologischer Typ	41
	Zeitpunkt der Metastasierung	43
	Metastasenlokalisation	45
	Primärtumor.....	47
	Zeitpunkt der Tumorprogression unter/nach Erstlinientherapie	48
	Therapieansprechen.....	50
	Therapieintensität.....	54
	Bedeutung der Platinderivate.....	57
	Drittlinientherapie - Vergleich des Überlebens nach Zweitlinientherapie zwischen Patienten mit und ohne Drittlinientherapie.....	60
5	Diskussion.....	62
5.1	Phase III Studien zur Second-line-Therapie.....	62
5.2	Interpretation der Überlebenszeiten am eigenen Patientengut	63
5.3	Interpretation der Subgruppenanalysen	64
	Mono- versus Kombinationstherapie.....	64
	Toxizität	66
	Unabhängige Prognosefaktoren – Daten von retrospektiven Analysen und Phase III Studien.....	67

Prognosefaktoren – Daten der Kliniken Essen-Mitte.....	71
5.4 Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Regelversorgung	72
5.5 Ausblick - zielgerichtete Therapie	75
HER2	75
mTOR.....	75
VEGF(R).....	75
6 Zusammenfassung	78
7 Literaturverzeichnis	79
8 Anhang	88
Abkürzungsverzeichnis.....	88
Tabellenverzeichnis.....	89
Abbildungsverzeichnis.....	90
9 Danksagung.....	92
10 Lebenslauf.....	93

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Nach Angaben der WHO sind maligne Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache weltweit. Auch wenn dessen Inzidenz- und Mortalitätsrate in Deutschland konstant rückgängig ist, so stellt das Magenkarzinom dennoch die fünfthäufigste Todesursache unter den malignen Tumoren dar (Ferlay et al. 2010). Nach einer Schätzung des Robert Koch Instituts in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), betrug die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2012 bei Männern 9.100 und bei Frauen 6.200 Fälle. Damit ist das Magenkarzinom in Deutschland der fünfthäufigste Tumor bei Männern und der achthäufigste bei Frauen (Moehler et al. 2011).

Ein weiterer geschlechtsspezifischer Unterschied findet sich im Erkrankungsalter: dies liegt bei Männern im Mittel bei 70 Jahren, während das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Frauen 76 Jahre beträgt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für beide Geschlechter bei etwa 30% (Kaatsch et al. 2012). Am häufigsten wird das Magenkarzinom in Stadium T2 oder T3 diagnostiziert. Der relativ späte Erstdiagnosezeitpunkt ist in vielen Fällen auf einen langen symptomlosen Beginn der Erkrankung zurückzuführen. Liegt bei Erstdiagnose bereits eine Metastasierung vor, so muss die Prognose als infaust angesehen werden (5-Jahres-Überlebensrate unter 5%) (Shah, Kelsen 2010).

1.2 Ätiologie

Es sind verschiedene Erkrankungen bekannt, die mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko einhergehen. Die wichtigste Rolle spielt hierbei die Infektion mit *Helicobacter pylori*, welche eine hohe Assoziation mit Karzinomen in Corpus und Antrum aufweist. Ein Zusammenhang mit den in der Inzidenz stetig steigenden Kardia-Karzinomen ist jedoch nicht belegt (Moehler et al. 2011). Gastroösophagealer Reflux scheint das Auftreten von Tumoren im distalen Magen bzw. im gastroösophagealen Übergang zu begünstigen, ebenso wie Übergewicht, Tabakrauch und Alkohol. Seltener Vorerkrankungen, die möglicherweise für die

Entstehung eines Magenkarzinoms prädisponieren, sind die perniziöse Anämie, der Morbus Ménétrier oder auch adenomatöse Magenpolypen.

Des Weiteren ist eine Nitrit-reiche Ernährung, etwa mit Fleisch und stark gesalzenen oder geräucherten Nahrungsmitteln, mit einem vermehrten Auftreten von Non-Kardia Karzinomen assoziiert.

Generell protektiv wirken dagegen Obst und Gemüse (Kaatsch et al. 2012).

Zwar spielen hereditäre Faktoren in nur etwa 1% der Gesamtheit der Magenkarzinome eine Rolle, jedoch besteht eine Assoziation zwischen dem diffusen Magenkarzinom und genetischer Prädisposition. In 50% aller genetisch bedingten Fälle findet sich eine Mutation des E-Cadherin-Gens. Bei 30% der familiären Magenkarzinome liegt das Syndrom des hereditären nicht-polypösen Kolonkarzinoms (HNPCC) vor. Typischerweise erkranken Patienten mit einem hereditären Magenkarzinom in deutlich jüngerem Lebensalter als solche ohne genetische Risikofaktoren (Shah, Kelsen 2010).

In den Vereinigten Staaten konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen Inzidenz und Volkszugehörigkeit festgestellt werden: Asiaten und Dunkelhäutige weisen die höchste Erkrankungsrate auf. Im europäischen Raum gilt dagegen die weiße Rasse als Risikofaktor (Shah, Kelsen 2010).

1.3 Klassifikationen

ICD-10

Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte 2012 die neuste Version der *International Classification of Diseases* (ICD) zur Verschlüsselung von Diagnosen. Für das Magenkarzinom lässt sich dort folgende ICD-10-Klassifikation finden:

Tabelle 1: ICD-10 Klassifikation

C16.-	Bösartige Neubildung des Magens
C16.0	Kardia Ösophagogastrischer Übergang ¹
C16.1	Fundus ventriculi
C16.2	Corpus ventriculi
C16.3	Antrum pyloricum
C16.4	Pylorus
C16.5	Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C16.6	Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C16.8	Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C16.9	Magen, nicht näher bezeichnet

Lokalisation

Das Magenkarzinom wächst am häufigsten im Kardia- und Antrum-Pylorusbereich. Während Inzidenz und Letalität des distalen Magenkarzinoms im europäischen Raum seit über 30 Jahren fallen, so nimmt die Inzidenz des Karzinoms im ösophago-gastralen Übergang stetig zu (Wilson et al. 2005).

¹ nach UICC-Klassifikation gehört der ösophagogastrische Übergang seit 2010 zum Ösophagus.

Histologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellte 1997 eine Klassifikation der Magenkarzinome anhand ihrer Histologie vor. Die Einteilung erfolgte in Adenokarzinome, welche in über 90% der Fälle vorliegen und die seltenen adenosquamösen-, Plattenepithel- und undifferenzierten Karzinome (Wittekind 2010).

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading bezieht sich auf die tubulär und papillär wachsenden Karzinome des Magens. Bei der Einteilung in die drei Grade wird die Ähnlichkeit des neoplastischen Gewebes mit benignem Epithel des Magens verglichen. Je weniger differenziert das Tumorgewebe, desto höher ist das entsprechende Grading.

Tabelle 2: Grading-Histopathologie

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden	
G1	Gut differenziert	low grade
G2	Mäßig differenziert	
G3	Schlecht differenziert	high grade
G4	Undifferenziert	

Wachstumsmuster

Die Klassifikation nach Laurén von 1965 ist von Bedeutung für das Ausmaß des Resektionsverfahrens, da es das Wachstum innerhalb der Magenwand wiedergibt. Man unterscheidet drei verschiedene Typen:

Das Magenkarzinom vom intestinalen Typ wächst expansiv, ist gut begrenzt und meist gut differenziert.

Der diffuse Typ wächst infiltrativ, ist schlecht begrenzt, häufig schlecht differenziert und metastasiert früh.

Der Mischtyp besitzt Eigenschaften aus beiden oben genannten Wachstumsformen und wird wie der diffuse Typ behandelt (LAUREN 1965).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation dient zur Beschreibung der Ausbreitung eines Tumors. In der aktuellen Version von 2010, liegt folgende Einteilung vor (Wittekind 2010):

Tabelle 3: T-Primärtumor

TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelialer Tumor ohne Infiltration der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa <u>T1a</u> : Tumor infiltriert Lamina propria oder Muskularis mucosae <u>T1b</u> : Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa oder infiltriert benachbarte Strukturen <u>T4a</u> : Tumor perforiert Serosa <u>T4b</u> : Tumor infiltriert benachbarte Strukturen

Folgende Lymphknoten des Magens werden als regionär angesehen:

- Perigastrische Lymphknoten entlang der kleinen und großen Kurvatur
- Lymphknoten entlang den Aa. gastrica sinistra, hepatica communis, lienalis und coeliaca
- Hepatoduodenale Lymphknoten

Von prognostischer Bedeutung ist unter anderem der lokoregionäre Lymphknotenbefall. Zur Beurteilung des Nodalstatus soll die Lymphadenektomie (LAD) von mindestens 16 Lymphknoten erfolgen (s. unter „Chirurgische Resektion“) mit Bestimmung der befallenen – im Verhältnis zu den untersuchten Lymphknoten (Lymphknoten-ratio).

Als Fernmetastasen gelten alle anderen befallenen Lymphknoten in- und außerhalb des Abdomens.

Tabelle 4: N-Regionäre Lymphknoten

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten <u>N3a</u> : Metastasen in 7 bis 15 regionären Lymphknoten <u>N3b</u> : Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymphknoten

Zusätzlich gelten als Fernmetastasen neben einer peritonealen Aussaat und einer positiven Peritonealzytologie auch Karzinome im Omentum, welche nicht auf eine Ausbreitung per continuitatem zurück zu führen sind.

Tabelle 5: M-Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

UICC-Klassifikation

Über die UICC-Klassifikation erfolgt die Einteilung von Stadien in Gruppen mit ähnlichem Tumorverhalten und damit ähnlicher Prognose. Die Einteilung in eine Kategorie bestimmt daher häufig die daraus resultierende Therapie.

Die Einteilung im Zuge der 7. Auflage der TNM-Klassifikation lautet wie folgt:

Tabelle 6: Prognostische Gruppierung der Adenokarzinome des Magens (UICC 2010)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0

Stadium IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stadium IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stadium IIIB	T4b	N0, N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stadium IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2, N3	M0
Stadium IV	jedes T	jedes N	M1

Mit der aktuellen Version der TNM-Klassifikation von 2010, ergaben sich Änderungen für die Einteilung der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs. Diese werden laut WHO definiert als Tumoren, deren Zentrum innerhalb von 5 cm ober- oder unterhalb der anatomischen Kardia, also des ösophagogastralen Übergangs liegt und die auch in den Ösophagus reichen (Moehler et al. 2011).

Der Hintergrund für die Modifizierung bestand in der Argumentation, dass die neue Einteilung der Klassifikation der Tumoren des distalen Ösophagus entsprechen sollte, da Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und somit auch Kardiakarzinome allgemein eine wesentlich schlechtere Prognose zeigen würden, als andere Karzinome des Magens (Wittekind, Oberschmid 2010).

Kritik an dieser Einteilung liegt in der Behauptung, dass sie keine adäquate Kategorisierung in Bezug auf Tumorverhalten und Prognose erlaubt. Die überarbeitete UICC-Klassifikation hatte bei 60% der Patienten ein Restaging zur Folge, die Prognose wurde dadurch jedoch nicht signifikant verändert.

Der sogenannte „Kiel Vorschlag“ sieht eine erneut modifizierte Klassifikation vor mit vornehmlicher Beachtung des Lymphknotenbefalls, da Patienten mit einer T-Klassifikation von pT1 bis pT4a ohne befallene Lymphknoten nachweislich eine bessere Prognose besitzen, als Patienten mit der gleichen T-Kategorie mit Nachweis von Lymphknotenmetastasen. In der Tat zeigte diese Einteilung einen statistisch signifikanten Unterschied in der Prognose einzelner Subgruppen (Warneke et al. 2011). Dieser Vorschlag wird derzeit in den Fachgesellschaften der Pathologie diskutiert, hat jedoch bisher keinen Niederschlag in international akzeptierten Klassifikationen gefunden.

Tumoren, deren Zentrum zwar in einem Abstand von 5 cm vom ösophago-gastralen Übergang liegen, jedoch nicht in diesen hineinreichen, werden so wie alle Tumoren die außerhalb des 5 cm Radius liegen, zu den Magenkarzinomen gezählt (Wittekind 2010).

Residualtumor

Laut Leitlinien ist die chirurgische Resektion die einzige Therapie mit kurativem Ansatz. Dabei dient die R-Klassifikation zur Beurteilung der Effektivität einer chirurgischen Therapie, sowie als Entscheidungshilfe ob eine Nachresektion durchgeführt werden muss. Außerdem erlaubt sie eine Einschätzung darüber welcher Krankheitsverlauf zu erwarten ist (Moehler et al. 2011).

Tabelle 7: R-Residualtumor

RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor

1.4 Klinik

Der Verdacht auf ein Magen- bzw. Ösophaguskarzinom kann klinisch anhand von einigen Warnsymptomen gestellt werden, die jedoch gerade in der Frühphase sehr unspezifisch sind. Dazu zählen Inappetenz, Gewichtsverlust, Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen und gastrointestinale Blutungen. In solchen Fällen besteht vor Einleiten einer medikamentösen Therapie die Indikation für eine Index-Gastroskopie, um ein mögliches Magenkarzinom frühzeitig diagnostizieren und kurativ therapieren zu können. Klinische Zeichen für ein bereits fortgeschrittenes Tumorwachstum sind zum Beispiel vergrößerte Lymphknoten, tastbare Lebervergrößerung sowie Ikterus bei hepatischer Filialisierung bzw. Verschluss der Gallenwege oder Aszites bei peritonealer Metastasierung.

1.5 Diagnostik

Bei der Mehrheit der Patienten wird das Magenkarzinom erst im metastasierten Stadium diagnostiziert, welches eine entsprechend infauste Prognose nach sich zieht. Nicht-invasive Screening-Methoden wären daher wünschenswert, um die Diagnose bei dem Großteil der Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt stellen zu können. Noch liegen jedoch keine entsprechenden Marker vor, welche sinnvoll für das Screening der gesunden Normalbevölkerung genutzt werden könnten. Zur Erkennung von Hochrisikopatienten für distale Magenkarzinome scheinen sich jedoch serologische Marker für atrophische Mukosaveränderungen wie Pepsinogen-1 und Gastrin-17 zu eignen (Pasechnikov et al. 2004). Auch für das invasive Screening der gesunden Normalbevölkerung mittels Endoskopie, liegen in Deutschland, anders als in einigen Ländern Asiens, keine Empfehlungen vor.

Die erste Maßnahme zur Diagnostik bei o.g. Symptomatik ist die vollständige Endoskopie des Magens und des Ösophagus mit Entnahme von mindestens 8 Proben aus allen suspekten Läsionen (Moehler et al. 2011). Kann trotz hochgradigen Verdachts auf ein Adenokarzinom die Diagnose histologisch auch nach erneuter Probenentnahme oder gar nach endoskopischer Resektion nicht gesichert werden, wird die Endosonographie bei der Primärdiagnostik eingesetzt,

um in der Magenwand liegende Tumoren nachzuweisen (sog. linitis plastica). Hierbei ist die sonographische Echoarmut der Lamina muskularis propria, bei endoskopischem Nachweis von verdickten Magenfalten, ein unabhängiger Prädiktor für einen malignen Befund (Okanobu et al. 2003). Endosonographisch gewonnene Biopsien aus Magenwand und Lymphknoten können zur histologischen Sicherung dienen. Ein sinnvolles Verfahren stellt hierbei die Trucut-Biopsie (EUS-TCB) dar (Thomas et al. 2009).

1.6 Tumorstaging

Nach histologischer Sicherung eines Magenkarzinoms wird das weitere Vorgehen von der Tumorausbreitung bestimmt. Diese sollte daher mithilfe bildgebender Verfahren so genau wie möglich beschrieben werden. Neben der Videoendoskopie gehören hier auch die Endosonographie sowie die Computertomographie (CT) zu den Standardverfahren. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird nur in Einzelfällen, z.B. zur Abklärung eines Verdachts auf Lebermetastasen durchgeführt. Als modernstes Verfahren kann heute die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt werden. Sie wird idealerweise mit einem CT kombiniert (PET-CT). Der Wert dieses Untersuchungsverfahrens ist allerdings beim Magenkarzinom nicht allgemein akzeptiert und es wird in Deutschland von den Kostenträgern nicht erstattet. In lokal fortgeschrittenen T-Stadien (endosonographisch T3 und T4) kann außerdem eine explorative Laparoskopie zum Ausschluss von Leber- und Peritonealmetastasen sinnvoll sein (Meyer, Wilke 2011).

Die Endosonographie zeigt die höchste Sensitivität und auch Spezifität für das T-Staging und sollte daher gerade bei Patienten mit kurativem Therapieansatz Teil der Diagnostik sein. In schwierigen Fällen kann die diagnostische endoskopische Resektion primär bei der Differenzierung zwischen Mukosa- und Submukosakarzinom helfen (Moehler et al. 2011).

Für das N-Staging ist die Endosonographie alleine weniger gut geeignet. Zum einen zeigt sie eine relativ niedrige Sensitivität für kleine Lymphknotenmetastasen

in früheren Stadien, zum anderen fällt mit ihr die Differenzierung zwischen entzündlichen und malignen Veränderungen schwer (Puli et al. 2008).

Für dieses Problem bietet die mit endoskopischem Ultraschall gesteuerte Feinnadelpunktion (EUS-FNA) eine Alternative. Sie ist anderen, invasiveren Diagnostikmaßnahmen vorzuziehen (Yasuda et al. 2006).

Zum Ausschluss von Fernmetastasen werden die B-Bild-Sonographie, sowie CT-Untersuchungen des Abdomens und des Thorax durchgeführt. Die EUS-FNA stellt auch in diesem Bereich des Stagings eine wertvolle Ergänzung dar zur Abklärung von zum Beispiel Leber- und Peritonealmetastasen.

Die Zusammenschau aus Endosonographie und CT stellt somit die Grundlage für das Tumorstaging nach TNM dar. Sie gewährleistet die bestmögliche Genauigkeit bei der Einteilung der Patienten in Risikogruppen und erlaubt dem entsprechende Prognoseaussagen (Moehler et al. 2011).

Alle anderen Untersuchungsmethoden stellen Ergänzungsverfahren dar, die nicht bei jedem Patienten zum Einsatz kommen müssen.

Sensitivität und Spezifität der MRT sind vergleichbar mit denen der CT. Die MRT wird daher eher für Patienten eingesetzt, bei denen kein CT durchgeführt werden kann (z.B. bei Kontrastmittelallergie). Außerdem scheint die MRT im Erkennen von T1 Läsionen und Lebermetastasen der CT geringfügig überlegen zu sein (Wang, Chen 2011). Wie oben bereits erwähnt, kann die diagnostische Laparoskopie bei fortgeschrittenen Tumorstadien zum Ausschluss von Fernmetastasen in Leber und Peritoneum eingesetzt werden. Hierbei kann eine Peritoneallavage mit Zytologie ergänzend durchgeführt werden. Sie hat jedoch keinen Einfluss auf die Therapie (Moehler et al. 2011). Die PET-CT kann beim Vorliegen eines lokal fortgeschrittenen Tumors vom intestinalen Typ (sog. mass-forming tumour) in Erwägung gezogen werden, sowie bei Nicht-Siegelring-Tumoren mit kurativem Therapieansatz, um Fernmetastasen zu detektieren.

Es konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten peak-standardized uptake value (P-SUV) und kleinen Lymphknotenfiliae in und außerhalb des Abdomens festgestellt werden (Oh et al. 2011).

1.7 Therapie

Die Therapie des Magenkarzinoms richtet sich nach TNM-Stadium bei Diagnosestellung und der Tumorlokalisation. Auch die Komorbidität des Patienten hat Einfluss auf das Therapiekonzept. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Magenkarzinom beruhen hierbei vor allem auf randomisierten Studien und Meta-Analysen. In manchen Bereichen sind jedoch Aussagen auf höchstem Evidenzniveau nicht möglich, da entsprechende Daten fehlen. In diesen Fällen liegen lediglich Stellungnahmen vor, die auf Expertenkonsens beruhen (Meyer, Wilke 2011).

Primäre Resektion / Therapie von Fröhntumoren

Liegt nach klinischem Staging ein Magenkarzinom im Stadium T1-T2 vor, so wird in der Regel ein unimodales Therapiekonzept in Form der primären Tumorresektion angewendet. Ist der Tumor dabei auf die Mukosa begrenzt (T1aN0M0), kann die Resektion endoskopisch erfolgen. Die Indikation wird in diesem Fall anhand folgender Kriterien gestellt, welche auf der japanischen Klassifikation der Magenkarzinome basieren:

- Läsionen < 2 cm Größe (erhabener Typ)
- Läsionen < 1 cm Größe (flacher Typ)
- Histologischer Differenzierungsgrad: G1/ G2
- Keine makroskopischen Ulzerationen
- Invasion begrenzt auf Mukosa
- Keine restliche invasive Erkrankung nach endoskopischer Resektion

Die in Deutschland aufgrund geringer Fallzahlen noch nicht ausreichend evaluierten, in Japan jedoch etablierten erweiterten Kriterien, erlauben die alleinige endoskopische Resektion auch bei Patienten mit intestinalen, nicht ulzerierten Mukosakarzinomen größer als 2 cm, sowie ulzerierten Mukosa- und Submukosakarzinomen bis zu einer Größe von 3 cm (Gotoda et al. 2000).

Nach endoskopischer R0-Resektion treten in 10-15% der Fälle Rezidive auf, davon 50% innerhalb der ersten 3 Monate. Die Nachsorge mittels Endoskopie sollte daher im ersten Jahr alle 3 Monate, im zweiten Jahr halbjährlich und ab dem

dritten Jahr jährlich erfolgen. Die Rezidive können in etwa 90% der Fälle erneut kurativ endoskopisch behandelt werden (Moehler et al. 2011).

Liegt ein Tumor im Stadium T1b/T2N0M0 vor, erfolgt primär die konventionelle en-bloc Resektion. Deren Ausmaß ist dabei abhängig von der Lokalisation und dem histologischen Typ des Karzinoms. Eine R0-Resektion ist bei einem diffusen Typ des Magenkarzinoms (Klassifikation nach Laurén) am ehesten zu erreichen, wenn ein Sicherheitsabstand zum proximalen Resektionsrand von 5-8 cm eingehalten wird. Daher erfolgt bei diesem Typ in der Regel eine Gastrektomie, außer der Tumor befindet sich im unteren Magendrittel. Ein Sicherheitsabstand nach proximal von 4-5 cm gilt dagegen als ausreichend bei einem intestinalen Typ des Magenkarzinoms. In diesem Fall genügt daher häufiger eine subtotale Magenresektion (HORNIG et al. 1987).

Liegt dagegen ein Karzinom des ösophagogastralen Übergangs vor (Typ II/III nach Siewert), erfolgt eine Gastrektomie mit zusätzlicher transhiataler Resektion des distalen Ösophagus oder je nach transluminaler Tumorausdehnung auch eine Ösophagogastrektomie (Meyer, Wilke 2011).

Gelingt nur eine R1-Resektion des Magenkarzinoms, ist zunächst die Durchführbarkeit einer Nachresektion zu prüfen. Ist diese nicht möglich, kann eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden (Moehler et al. 2011).

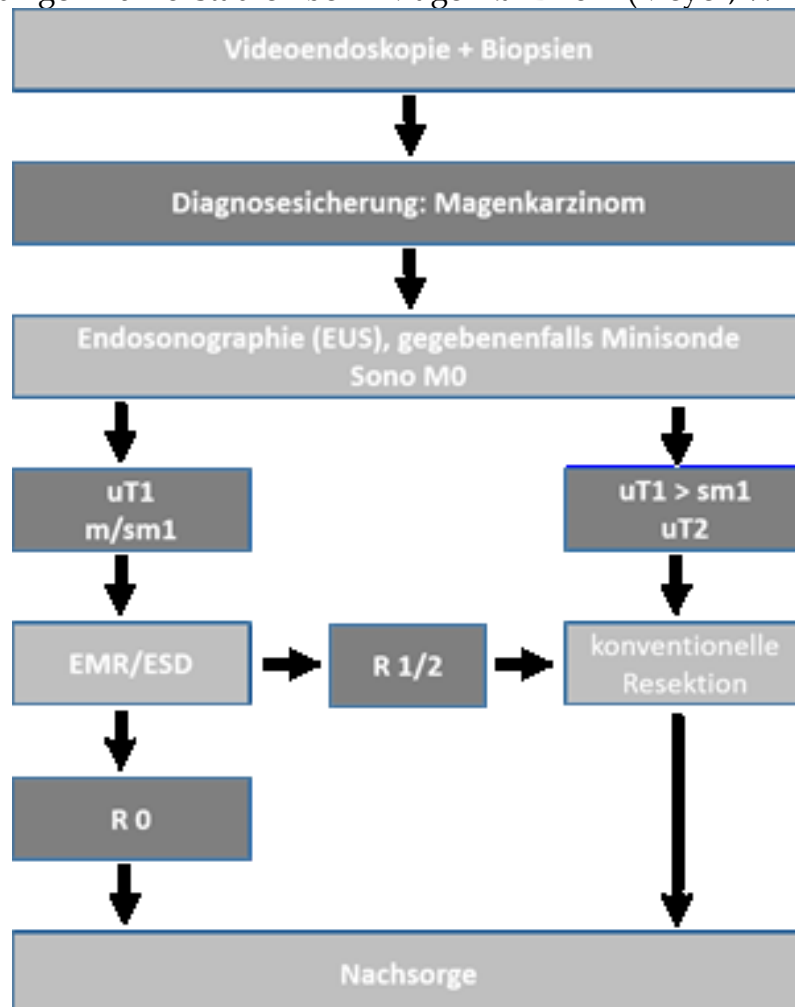
Zur Verhinderung der systemischen Ausbreitung von Tumorzellen über die Lymphknoten, geht jede Resektion mit kurativer Intention mit einer zusätzlichen Lymphadenektomie (LAD) einher. Es werden 3 Lymphknotenregionen unterschieden:

Kompartiment 1 umfasst die perigastrischen Lymphknoten (LK-Stationen 1-6).

Kompartiment 2 umfasst zusätzlich die suprapankreatischen Lymphknoten entlang der großen Gefäße (LK-Stationen 7-11). In der D3-Lymphadenektomie werden weitere Lymphknoten zum Beispiel paraaortal und retroperitoneal entfernt. Die D2-LAD wurde zunächst häufig zusammen mit einer Splenektomie und Pankreaslinksresektion durchgeführt, was eine erhöhte Morbidität und Letalität im Vergleich zur D1-LAD nach sich zog. Eine randomisierte Studie aus

dem Jahr 2010 konnte jedoch zeigen, dass die milz- und pankreaserhaltende D2-LAD der D1-LAD in Bezug auf lokoregionäre Rezidivrate und tumorassoziierter Sterberate überlegen ist. Sie wird daher als Standardverfahren bei der kurativen chirurgischen Resektion von Tumoren mit der Klassifikation UICC II empfohlen (Songun et al. 2010).

Grafik 1: Algorithmus zum therapeutischen und diagnostischen Vorgehen in niedrigen Tumorstadien beim Magenkarzinom (Meyer, Wilke 2011)



EMR	endoskopische Mukosaresektion
ESD	endoskopische Submukosadisektion
Sono M0	sonographisch kein Nachweis von Fernmetastasen
uT1 m/sm1	endosonographische Definition zur Tiefeninfiltration in die Muscularis mucosae oder Submukosa
uT2	endosonographische Definition zur Infiltration der Muscularis propria
R0	kein Residualtumor
R1/2	mikroskopischer/makroskopischer Residualtumor

Multimodale Therapie

Trotz einer weltweit verbesserten Standardisierung der Operationsverfahren mit konsekutiver Senkung der postoperativen Morbidität und Letalität bleibt die Langzeitprognose der Patienten auch nach kompletter Tumorresektion ungünstig. Die Heilungsrate beträgt in Europa global lediglich um 40%. Seit den 90er Jahren wurden daher sog. multimodale Therapiekonzepte mit prä- und/oder postoperativer Chemo- bzw. Radiochemotherapie bei lokalisierten, überwiegend lokal fortgeschrittenen Tumoren des Magens untersucht. Insbesondere durch die perioperative Chemotherapie konnte die Prognose der Patienten gegenüber alleiniger Operation signifikant verbessert werden. Zwei große Phase III-Studien bei Adenokarzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs zeigten, dass der prä- und postoperative Einsatz von ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) bzw. Cisplatin und 5-FU die 5-Jahresüberlebensrate statistisch signifikant verlängert (Cunningham et al. 2006, Ychou et al. 2011). Eine Metanalyse welche 10 randomisierte Studien zur präoperativen Chemotherapie beim Ösophaguskarzinom und Karzinom des ösophagogastralen Übergangs untersuchte, konnte eine Senkung der Gesamtmortalität nach 5 Jahren um 13% gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie nachweisen (Sjoquist et al. 2011). Aufgrund der positiven Studienergebnisse und der Tatsache, dass eine multimodale Therapie die postoperative Morbidität und Letalität nicht erhöht, wird seitens der S3-Leitlinie für das Magenkarzinom eine „kann-Empfehlung“ für die perioperative Chemotherapie beim Magenkarzinom der Kategorie uT2 und eine „sollte/soll-Empfehlung“ ab der Kategorie uT3 ausgesprochen (Moehler et al. 2011).

Therapie des metastasierten Magenkarzinoms

Erstlinien-Therapie

Liegt bei Diagnosestellung bereits ein metastasierter Tumor vor, so ist die Therapie als palliativ anzusehen. Die Behandlung soll also tumorbedingte Symptome verbessern und das Leben der Patienten verlängern. Der Nutzen einer systemischen Chemotherapie gegenüber rein supportiven Maßnahmen konnte in

mehreren Studien nachgewiesen werden. Eine Erstlinien-Therapie verlängerte nicht nur die mediane Überlebenszeit um etwa 6 Monate, sondern führte auch zu einer besseren Symptomkontrolle und Lebensqualität im Vergleich mit alleiniger Supportivtherapie (Moehler et al. 2011).

In Europa gelten Platin- oder Fluoropyrimidin-haltige Kombinations-Chemotherapien wie Cisplatin/5-Fluorouracil (CF) der CX (X = Capecitabine)) als etablierter Standard beim fortgeschrittenen Magenkarzinom und beim Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs. Die Dreierkombination von CF plus Docetaxel (DCF) verlängerte zwar das progressionsfreie Intervall (5,6 vs. 3,7 Monate) und das Gesamtüberleben (9,2 vs. 8,6 Monate), erforderte jedoch wegen erhöhter Toxizität einen guten Allgemeinzustand des Patienten (Van Cutsem et al. 2006). Die Etablierung von modifizierten DCF-Regimen, welche eine ähnliche Wirkung, jedoch ein verringertes Toxizitätsprofil aufwiesen, war daher der Fokus verschiedener Studien. Hierbei wurden in einigen Studien auch sogenannte zielgerichtete Substanzen mitgeprüft (Inal et al. 2012, Shah et al. 2011). Bei etwa 20% der Patienten mit Magenkarzinom in Westeuropa lässt sich eine Überexpression des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2 oder eine Amplifikation des kodierenden Gens nachweisen. Eine randomisierte Phase-III-Studie konnte zeigen, dass für diese Patienten ein signifikanter Überlebensvorteil durch die zusätzliche Gabe von Trastuzumab zum CF-Regime von 16 vs. 11,8 Monaten erlangt werden kann (Bang et al. 2010).

Im Vergleich mit Zytostatika-Kombinationen hatten z.B. Monotherapien mit 5-FU zwar einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten, waren aber Kombinationstherapien in Bezug auf das mediane Überleben deutlich unterlegen (6,7 vs. 8,3 Monate). Trotzdem sind Monotherapien eine First-line-Option für ältere Patienten mit höherer Komorbidität, da sie ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (Price et al. 2012).

Zweitlinien-/Salvagetherapie

Im Verlauf der Erstlinientherapie tritt bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom regelhaft eine Tumorprogression auf. Dennoch war der Nutzen einer Zweitlinientherapie lange umstritten. Zwar wurden gerade in den asiatischen Ländern Zweitlinientherapien durchgeführt und die Effekte verschiedener Mono- bzw. Kombinationsregime miteinander verglichen, es fehlten jedoch insbesondere Studien in denen die Second-line-Therapie mit optimaler Supportivtherapie (Best Supportive Care: BSC) verglichen wurde. Seit dem Jahr 2011 wurden allerdings drei große Phase-III-Studien veröffentlicht, welche den lebensverlängernden Nutzen einer Second-line-Therapie im Vergleich zu BSC aufzeigen konnten. Noch immer ist jedoch unklar, welche Parameter prädiktiv für das Therapieansprechen sind und welche Therapeutika den größten Effekt bei geringster Toxizität erzielen. So schwankt der Prozentsatz der Patienten, die im klinischen Alltag eine Zweitlinientherapie erhalten, zwischen 30 und 50% (Wesolowski et al. 2009).

Im Jahr 2011 veröffentlichten Thuss-Patience et al. ihre Ergebnisse zum Vergleich von Irinotecan versus BSC. Die Studie musste aufgrund von zu geringen Rekrutierungszahlen nach Aufnahme von 40 Patienten geschlossen werden. Dennoch konnte gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Irinotecan nicht nur das mediane Überleben von 2,4 auf 4 Monate verlängert wurde, sondern auch 50% der Patienten eine Verbesserung der tumorassoziierten Symptome angaben. Im BSC-Arm war dies nur bei 7% der Patienten der Fall (Thuss-Patience et al. 2011).

Kang et al konnten für ihre Studie, deren Ergebnisse sie 2012 veröffentlichten, 202 Patienten rekrutieren. Diese wurden randomisiert entweder mit Irinotecan oder Docetaxel und BSC therapiert oder nur mit BSC. Auch hier wurde das Gesamtüberleben statistisch signifikant von 3,8 auf 5,3 Monate durch die Chemotherapie verlängert. Es bestand dabei kein Unterschied im Therapieansprechen zwischen der Monotherapie mit Irinotecan oder Docetaxel (Kang et al. 2012). Auch in der Cougar-02 Studie konnte mit statistischer Signifikanz eine Verlängerung der Überlebenszeit (3,6 vs 5,2 Monate) für

Patienten mit einer Docetaxel-Chemotherapie nachgewiesen werden (Ford et al. 2014).

In den oben erwähnten Studien wurden Monotherapien untersucht. Es gibt jedoch zahlreiche Phase-II-Studien, welche neben Monotherapien auch Kombinationen miteinander verglichen. Kombinationstherapien scheinen auch eine wirksame Second-line-Option zu sein. Die Response-Rate lag in den publizierten Studien zwischen 15% und 30% und das Gesamtüberleben zwischen 5 und 8 Monaten (Wesolowski et al. 2009). Aus diesen Studien (retrospektiver Vergleich, unterschiedliche Patientenselektion) lässt sich allerdings eine Überlegenheit der Kombinations-Chemotherapie nicht nachweisen (Wesolowski et al. 2009).

Speziell in Asien erhalten viele Patienten nach Versagen auf eine Erstlinientherapie nicht nur eine sog. Second-line sondern noch weitere Therapielinien (Shah, Kelsen 2010). Dies ist eine mögliche Erklärung für die im Vergleich mit westlichen Patienten deutlich längeren medianen Überlebenszeiten (survival post progression (SPP) nach First-line), wie sie in asiatischen Studien relativ konsistent beobachtet werden.

2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von Patienten analysiert, welche aufgrund eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Magenkarzinoms in den Jahren 1999 bis 2012 in der Klinik für internistische Onkologie und Hämatologie der Kliniken Essen-Mitte mit einer Zweitlinientherapie behandelt wurden.

Fragestellung dieser retrospektiven Untersuchung war es, zu prüfen, ob die bei diesem nicht selektierten Patientenkollektiv (keine Studienein- und Ausschlusskriterien, Regelversorgung einer Schwerpunktlinik) erreichten Behandlungsergebnisse mit publizierten Studienergebnissen vergleichbar sind. Für diesen Vergleich wurden die Ergebnisse von vier Phase III Studien zur Zweitlinientherapie herangezogen (AIO, Cougar-02, Kang et al., WJOG 4007). Im speziellen sollte u.a. geprüft werden, ob es relevante Unterschiede beim Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und bei den Remissionsraten, Tumorkontrollraten und Nebenwirkungen/Toxizitäten gibt.

Gäbe es relevante Unterschiede, dann würde dies wiederum zu der Frage führen, ob und inwieweit die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom, welche auf den Ergebnissen von Phase III Studien beruhen, in der Therapie von Patienten der Routineversorgung anwendbar sind.

3 Methodik und Patientenkollektiv

Insgesamt lagen 376 Patientenakten in schriftlicher oder digitalisierter Form vor, die mit der Diagnose „Sekundäre bösartige Neubildung des Magens“, ICD 10-Verschlüsselung C16.-, verschlüsselt worden waren.

Zugriff auf digitalisierte Patientendaten bestand über das Programm SAP NetWeaver, Dateiversion 7200.1.3.1054.

Für die Zusammenstellung eines Patientenkollektivs, welches für die Beantwortung der Fragestellung geeignet erschien, wurden folgende Kriterien erstellt:

Einschlusskriterien

- Lokal fortgeschrittenes, nicht resektables oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens
- Tumorprogression nach Erstlinientherapie
- In den Kliniken Essen-Mitte durchgeführte Zweitlinientherapie

Ausschlusskriterien

- Bestrahlung des Tumors
- Keine Vollendung eines kompletten Kurses der Zweitlinientherapie, d .h.
 - bei wöchentlichen Therapien > 2 Gaben
 - bei 2- und 3-wöchentlichen Therapien mindestens 1 Gabe

Als Therapeutika für die Zweitlinientherapie wurden folgende Substanzen einzeln oder in Kombination eingesetzt:

- Platinderivate: Cis- oder Oxaliplatin
- Fluoropyrimidine: 5-FU oder Capecitabin
- Irinotecan
- Taxane: Docetaxel oder Paclitaxel

Aufgrund der oben genannten Kriterien standen für diese Untersuchung 92 der 376 Patientenakten für die Datenerhebung zur Verfügung. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über die Jahre 1999-2012.

Die Erhebung der Daten erfolgte nach Einteilung in drei Untergruppen: Patienten- und Tumorcharakteristika, Daten zur Second-line-Therapie- und Abschlussdaten (s. Tabellen 9,10 und 11).

Zur Ermittlung des Datums und des Status der letzten Beobachtung nach Entlassung, wurden die behandelnden Hausärzte schriftlich oder telefonisch kontaktiert. Falls der weiterbehandelnde Arzt nicht bekannt war, wurden die Daten bei dem entsprechenden Einwohnermeldeamt erfragt. Bei 3 Patienten konnte dennoch kein Sterbedatum in Erfahrung gebracht werden. Ihre Daten wurden dementsprechend bei der Analyse der Überlebenszeiten zensiert, ebenso wie die Daten der 7 Patienten, welche zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch lebten. Die Datenerhebung wurde am 20.08.2012 beendet.

Das Programm Excel (Windows 2010) diente zur schriftlichen Erfassung aller gesammelten Daten und zur ersten graphischen Darstellungen und Auswertungen. Die komplexen statistischen Analysen erfolgten am Institut für medizinische Biometrie der ClinAssess GmbH, Leverkusen mit der Software SAS in der Version 8.2.

Mithilfe der Kaplan-Meier Methode wurde der Einfluss einer therapeutischen Maßnahme (z.B. Gabe einer Zweitlinientherapie) anhand der Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses (z.B. Tod) beurteilt. Hierfür war die Kaplan-Meier Methode gut geeignet, da die Patienten keine identischen Beobachtungszeiträume aufwiesen (Ziegler et al. 2007). Diese Überlebenszeitanalyse ermöglichte das Ablesen von Überlebenszeit und progressionsfreiem Intervall ab Erst- und Zweitlinientherapie.

Folgende Berechnungsformel wurde hierfür formuliert: Beim progressionsfreien Überleben (PFÜ) trat dann das Ereignis ein, wenn der Patient entweder gestorben war oder eine Tumorprogression (Progressive Disease = PD) hatte. Nur Patienten ohne Tumorprogression und ohne Tod wurden zum Zeitpunkt des Abschlussdatums zensiert. Gestorbene Patienten wurden bis zum Todesdatum (=Abschlussdatum) beobachtet, Patienten mit PD bis zum Progressionsdatum. Bei Patienten mit PD und Tod erfolgte die Beobachtung bis zu dem Zeitpunkt, der

früher eintrat. Die im Output der Kaplan-Meier Analyse enthaltenen Angaben wurden wie folgt definiert:

- Timevar = Zeitpunkt, zu dem ein Ereignis (Tod) eintritt oder das Ereignis zum letzten Mal nicht eintritt (letztes Lebenddatum, zensiert – Zensierungen sind mit einem Stern markiert)
- Survival = geschätzter Anteil der ab diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten = geschätzte Überlebensrate
- Failure = geschätzter Anteil der bis zu diesem Zeitpunkt verstorbenen Patienten = geschätzte Todesrate
- Survival Standard Error = Standardfehler der Überlebensrate, nicht relevant
- Number Failed = Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt nachweislich verstorbenen Patienten
- Number Left = Anzahl der nach diesem Zeitpunkt noch in der Analyse befindlichen Patienten = „Patienten unter Risiko“

Der Logrank-Test diente als nicht parametrisches Verfahren zur Überlebenszeitanalyse für Gruppenvergleiche. Es ist das Standardverfahren zur statistischen Überprüfung in klinisch-therapeutischen Studien, ob das Mortalitätsrisiko in zwei oder mehr Gruppen verschieden ist (Ziegler et al. 2007). Ein statistisch signifikanter p-Wert wurde definiert als $p < 0,05$ im zweiseitigen Logrank-Test.

Die durch die Chemotherapeutika induzierten Nebenwirkungen wurden anhand des Schlüssels 5: Common Toxicity Criteria (CTC) klassifiziert (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Common Toxicity Criteria (CTC)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Leukozyten ($\times 10^9/l$)	$\geq 4,0$	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	$< 1,0$
Thrombozyte n ($\times 10^9/l$)	$\geq 100,0$	75,0 – 99,9	50,0 – 74,9	25,0 – 49,0	< 25
Hämoglobin (g/100ml)	$\geq 11,0$	10,0 – 10,9	8,0 – 9,9	6,5 – 7,9	$< 6,5$
Körpertem- peratur	normal	37,1 – 38,0°C	38,1 – 40°C	$> 40^\circ\text{C}$ für 24h	$> 40^\circ\text{C}$ für 24h, Hypoten- sion
Infektion	keine	gering, nicht therapie- bedürftig	mäßig, orale Antibiotika nötig	stark, i.v. Antibio- tika/ Anti- mykotika	lebensbe- drohliche Sepsis
Übelkeit	keine	gering, normale Nahrungs- aufnahme möglich	mäßig, Nahrungs- aufnahme vermindert	stark, keine Nahrungs- aufnahme möglich	
Erbrechen	kein	gering (1x/d)	mäßig (2 - 5x/d)	stark (6 - 10x/d)	bedrohlich ($> 10x/d$) oder parenterale Ernährung
Sensorium	normal	Verlust der tiefen Sehnenre- flexe; geringe Parästhe- sien	mäßiger objektivier- barer sensibler Verlust; mäßiggrade Parästhesien	starker objektivier- barer sensibler Verlust oder Parästhesien mit Funktions- einbußen	

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Insgesamt wurden 92 Patienten in die Analyse eingebracht (zur Verteilung der Merkmale siehe auch Tabelle 9, S. 30).

Neunundfünfzig Prozent der Patienten waren männlich. Das mediane Alter betrug 61,5 (36 – 86) Jahre, wobei 37% der Patienten ≥ 70 Jahre alt waren.

Vor Beginn der Zweitlinientherapie war bei 63% der Patienten der Primarius nicht operativ entfernt worden (s. Tabelle 10, S. 31). Von den 27 Patienten, die perioperativ behandelt wurden, erlitten 20 (74%) später als 6 Monate nach adjuvanter Therapie eine Tumorprogression. Bei 7 Patienten trat die Progression bereits innerhalb von 6 Monaten auf.

Zum Zeitpunkt der Primärdiagnose wurden bei 54 Patienten (59%) bereits Fernmetastasen nachgewiesen.

Ein Siegelringzellkarzinom lag bei 37 (40%) der Patienten vor. Der histologische Typ nach Lauren war bei 27% der Patienten unbekannt. Von den restlichen 67 Patienten hatten 43 (47%) einen diffusen Typ.

Achtundsiebzig Prozent der Patienten hatten als Erstlinientherapie eine platinhaltige Zytostatika-Kombination erhalten. Bei 56 Patienten (61%) konnte unter First-line-Therapie eine komplette oder partielle Remission erreicht werden. Bei 19 Patienten (21%) wurde eine stabile Tumorerkrankung dokumentiert, bei 8 Patienten (9%) erfolgte eine Progression unter Erstlinientherapie. Das Tumoransprechen konnte von 9 Patienten nicht ermittelt werden.

Ein Intervall von unter 3 Monaten zwischen First- und Second-line-Therapie lag bei 63 Patienten (68%) vor. 15 Patienten (16%) erhielten die Zweitlinientherapie zwischen 3 und 6 Monate nach Erstlinientherapie und bei 13 Patienten (14%) lag der Zeitraum über 6 Monate.

Insgesamt erhielten 92 Patienten eine Zweitlinientherapie. Jeweils 46% bzw. 45% der Patienten hatten Peritoneal- bzw. Lebermetastasen. 55% hatten mehr als eine Metastasenlokalisation vor Beginn der Zweitlinientherapie.

Tabelle 9: Patienten-und Tumorcharakteristika (n=92)

Variable	Ausprägung	Anzahl	Prozent
Geschlecht	männlich	54	59
	weiblich	38	41
Alter	< 70 Jahre	58	63
	ab 70 Jahre	34	37
Histologie Siegelringzellkarzinom	ja	37	40
	andere	51	55
	unbekannt	4	4
Histologie Typ nach Lauren	diffus	43	47
	intestinal	24	26
	unbekannt	25	27
Metastasierung	synchron	54	59
	metachron	38	41
Primärtumor operativ entfernt vor 2nd-line- Therapie	ja	34	37
	nein	58	63
Progression nach perioperativer Therapie	innerhalb von 6 Monaten	7	26
	später als 6 Monate danach	20	74
Erstlinientherapie	Platin-haltig	72	78
	ohne Platin	20	22
Response	Remission (PR/CR)	56	61
	Stabilisierung (SD)	19	21
	Tumorprogression (PD)	8	9
	keine Angaben	9	10
Intervall zwischen 1st- und 2nd-line-Therapie	< 3 Monate	63	68
	3-6 Monate	15	16
	> 6 Monate	13	14
	unbekannt	1	1
Peritonealkarzinose vor 2nd- line-Therapie	ja	42	46
	nein	50	54
Lebermetastasen vor 2nd- line-Therapie	ja	41	45
	nein	51	55
Anzahl Metastasenlokalisationen (unabh. vom Primärtumor vor 2nd-line-Therapie)	1	41	45
	>1	51	55

4.2 Daten zur Zweitlinientherapie

Von den 92 Patienten welche eine Zweitlinientherapie erhielten, entsprach bei 6 Patienten (6%) die Second-line-Chemotherapie der First-line-Therapie. Während in der Erstlinientherapie eine Mehrheit von 72 Patienten ein Platinderivat erhalten hatten, war dies in der Zweitlinientherapie nur noch bei einer Minderheit von 17 Patienten der Fall. Es erhielten 69 Patienten eine Kombinations- und 33 eine Monotherapie (Tabelle 10, S. 31).

Die Verteilung auf die Behandlungsdauer schwankt relativ ausgewogen zwischen den aufgeführten Intervallen. Bei 39 bzw. 37% der Patienten konnte eine Remission bzw. Stabilisierung der Tumorerkrankung erreicht werden. Dennoch bestand bei 66 der Patienten (72%) der Grund für die Beendigung der Therapie in einer Progression. Bei zusätzlichen 10 Patienten trat die Progression nach Beendigung der Second-line-Therapie ein, bei 16 Patienten (17%) erfolgte demnach unter und nach Zweitlinientherapie keine Tumorprogression.

Bezüglich der Toxizität der Therapeutika, wurde bei der Mehrheit der Patienten in allen beobachteten Merkmalen maximal ein CTC Grad 1 erreicht. So liegt auch der Anteil an stationären Aufnahmen aufgrund von Toxizität lediglich bei 35%.

Zur genaueren Aufteilung der Merkmale siehe auch nachfolgende Tabelle 10.

Tabelle 10: Daten zur 2nd-line-Therapie (n=92)

Variable	Ausprägung	Anzahl	Prozent
2nd-line-Chemotherapie	ja	92	100
Intensität der 2nd-line-Therapie	Monotherapie	35	38
	Kombination	57	62
Art der 2nd-line-Therapie	wie Primärtherapie	6	6
	andere	86	93
Substanzen der 2nd-line-Therapie: Platinderivat (Cis- oder Oxaliplatin)	ja	17	18
	nein	75	81
Substanzen der 2nd-line-Therapie: Fluoropyrimidin (5-FU oder Capecitabin)	ja	56	61
	nein	36	39
Substanzen der 2nd-line-Therapie: Irinotecan	ja	53	58
	nein	39	42

Variable	Ausprägung	Anzahl	Prozent
Substanzen der 2nd-line-Therapie: Taxan (Docetaxel oder Paclitaxel)	ja	24	26
	nein	68	74
CTX als 2nd-line im Rahmen einer klinischen Studie	ja	6	6
	nein	86	93
Behandlungsdauer – 2nd-line-Therapie	bis 4 Wochen	17	18
	4-8 Wochen	27	29
	8-12 Wochen	24	26
	>12 Wochen	24	26
Best Response – 2nd-line-Therapie	Remission (PR/CR)	36	39
	Stabilisierung (SD)	34	37
	Tumorprogression (PD)	10	11
	keine Angabe	12	13
Grund für Ende der Therapie – 2nd-line-Therapie	Tumorprogression	66	72
	stabiles Ansprechen	6	6
	Toxizität	12	13
	Tod	2	2
	anderer Grund	6	6
	keine Angabe	0	0
Progression nach/unter 2nd-line-Therapie	ja	76	83
	nein	16	17
Toxizität - 2nd-line-Therapie: Thrombozyten	CTC Grad 0-1	84	91
	CTC Grad 2	2	2
	CTC Grad >2	1	1
	unbekannt	5	5
Toxizität - 2nd-line-Therapie: Hämoglobin	CTC Grad 0-1	63	68
	CTC Grad 2	23	25
	CTC Grad >2	2	2
	unbekannt	4	4
Toxizität - 2nd-line-Therapie: Infektion und Fieber	CTC Grad 0-1	64	70
	CTC Grad 2	13	14
	CTC Grad >2	5	5
	unbekannt	10	11
Toxizität - 2nd-line-Therapie: Nausea	CTC Grad 0-1	62	67
	CTC Grad 2	11	12
	CTC Grad >2	9	10
	unbekannt	10	11

Variable	Ausprägung	Anzahl	Prozent
Toxizität - 2nd-line-Therapie: Diarrhoe	CTC Grad 0-1	58	63
	CTC Grad 2	16	17
	CTC Grad >2	9	10
	unbekannt	9	10
Toxizität - 2nd-line-Therapie: PNP	CTC Grad 0-1	66	72
	CTC Grad 2	10	11
	CTC Grad >2	7	8
	unbekannt	9	10
Stationäre Aufnahme während 2nd-line-Therapie wegen Toxizität	ja	32	35
	nein	55	60
	unbekannt	5	5
Tumorbedingte Symptome nach 2nd-line-Therapie	unverändert	29	31
	geringer	17	18
	zunehmend	31	34
	unbekannt	15	16
AZ (Karnofsky-Status oder WHO-Grad) nach Ende 2nd- line-Therapie	90-100% = WHO 0	3	3
	70-90% = WHO 1	25	27
	50-70% = WHO 2	18	20
	30-50% = WHO 3	19	21
	<30% = WHO 4	2	2
	unbekannt	25	27

4.3 Drittlinientherapie und Abschlussdaten

Dreiundfünzig (58%) der insgesamt 92 Zweitlinientherapie-Patienten erhielten, eine Nachfolgetherapie (Drittlinientherapie).

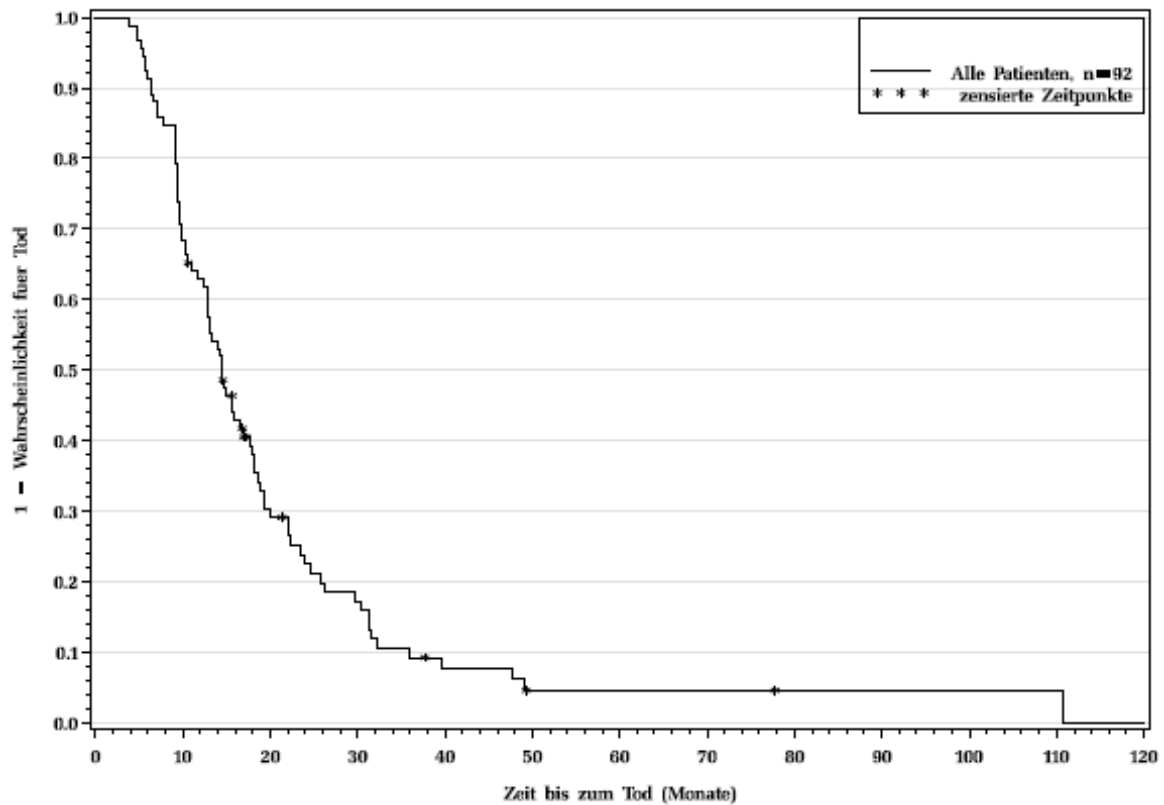
Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung (20.08.2012) eines jeden Patienten lebten noch 10 (11%) und 89% waren tumorbedingt verstorben.

Tabelle 11: Drittlinientherapie und Abschlussdaten (n=92)

Variable	Ausprägung	Anzahl	Prozent
3rd-line-Therapie	nein	39	42
	ja	53	58
Status letzte Beobachtung	lebt	10	11
	tumorbedingter Tod	82	89
	therapiebedingter Tod	0	0
	Tod durch andere Ursache	0	0
	lost to follow-up	0	0

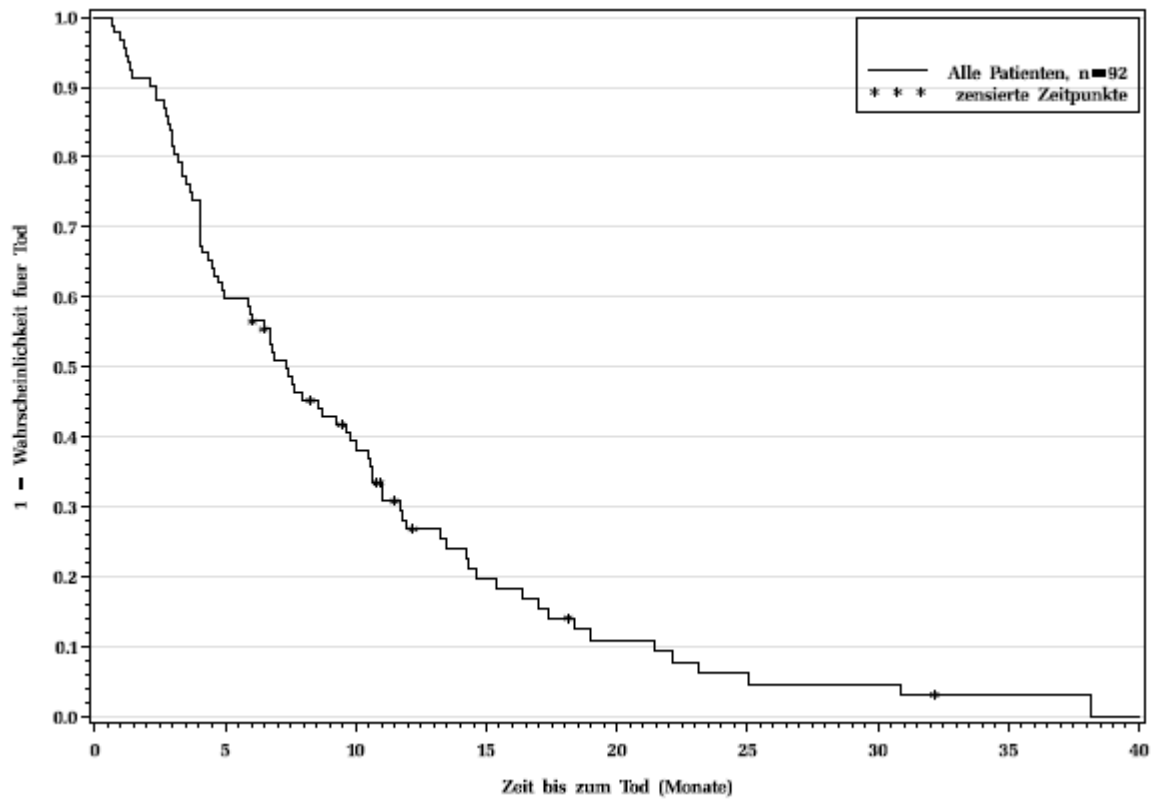
4.4 Daten zum Gesamtüberleben

Die mediane Überlebenszeit (med. ÜZ) betrug ab Beginn der Erstlinientherapie 14,4 Monaten und die 1 Jahres-Überlebensrate (JÜR) 63% (Kaplan-Meier Analyse; siehe Grafik 2a).



Grafik 2a: Gesamtüberleben ab Beginn der Erstlinientherapie

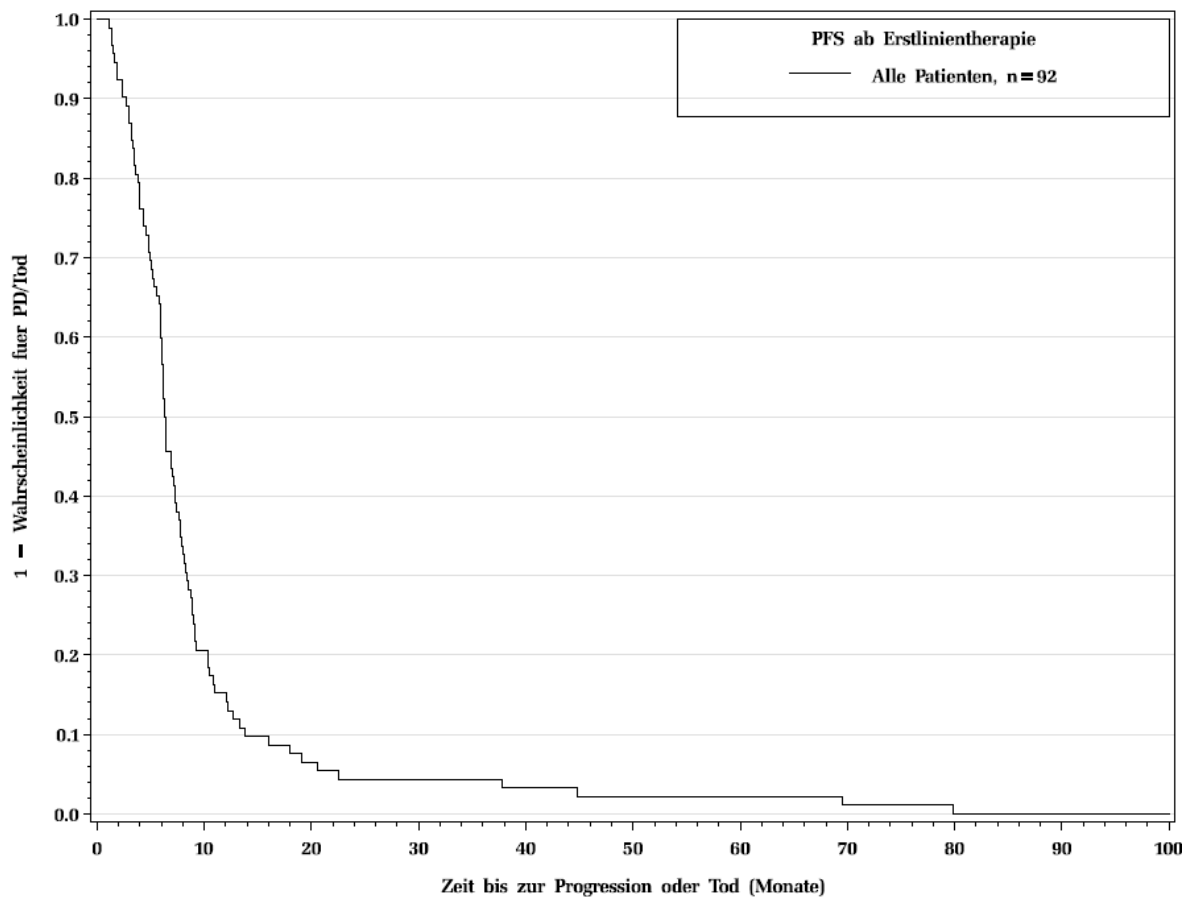
Ab Beginn der Zweitlinientherapie lag die med. ÜZ bei 7,3 Monaten und die 1-JÜR betrug 27% (s. Grafik 2b)



Grafik 2b: Gesamtüberleben ab Beginn der Zweitlinientherapie

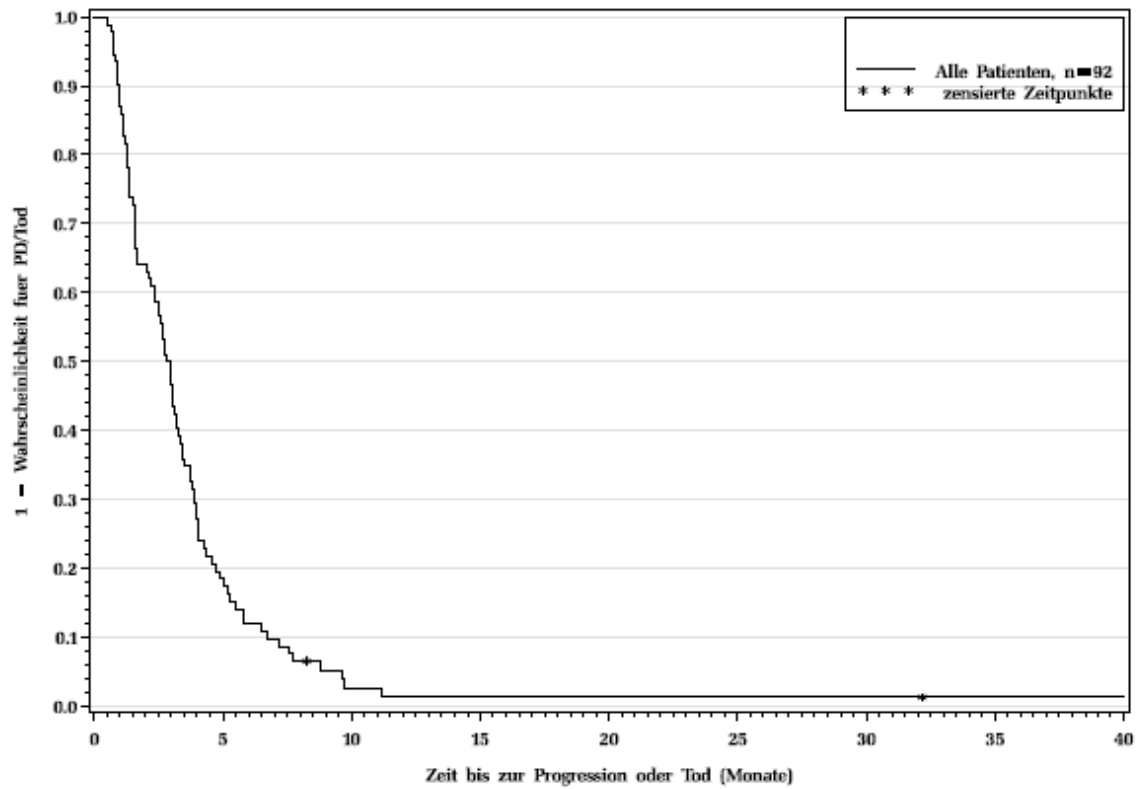
4.5 Progressionsfreies Überleben

Mithilfe der Kaplan-Meier Analyse wurde ein medianes progressionsfreies Überleben (med. PFÜ) ab der Erstlinientherapie von 6,4 Monaten errechnet, mit einem Konfidenzintervall von 5,97-7,34 Monaten (s. Grafik 3a).



Grafik 3a: Progressionsfreies Überleben ab Beginn der Erstlinientherapie

Ab der Zweitlinientherapie lag das med. PFÜ bei 2,9 Monaten mit einem Konfidenzintervall von 2,33 - 3,25 Monaten (s. Grafik 3b).



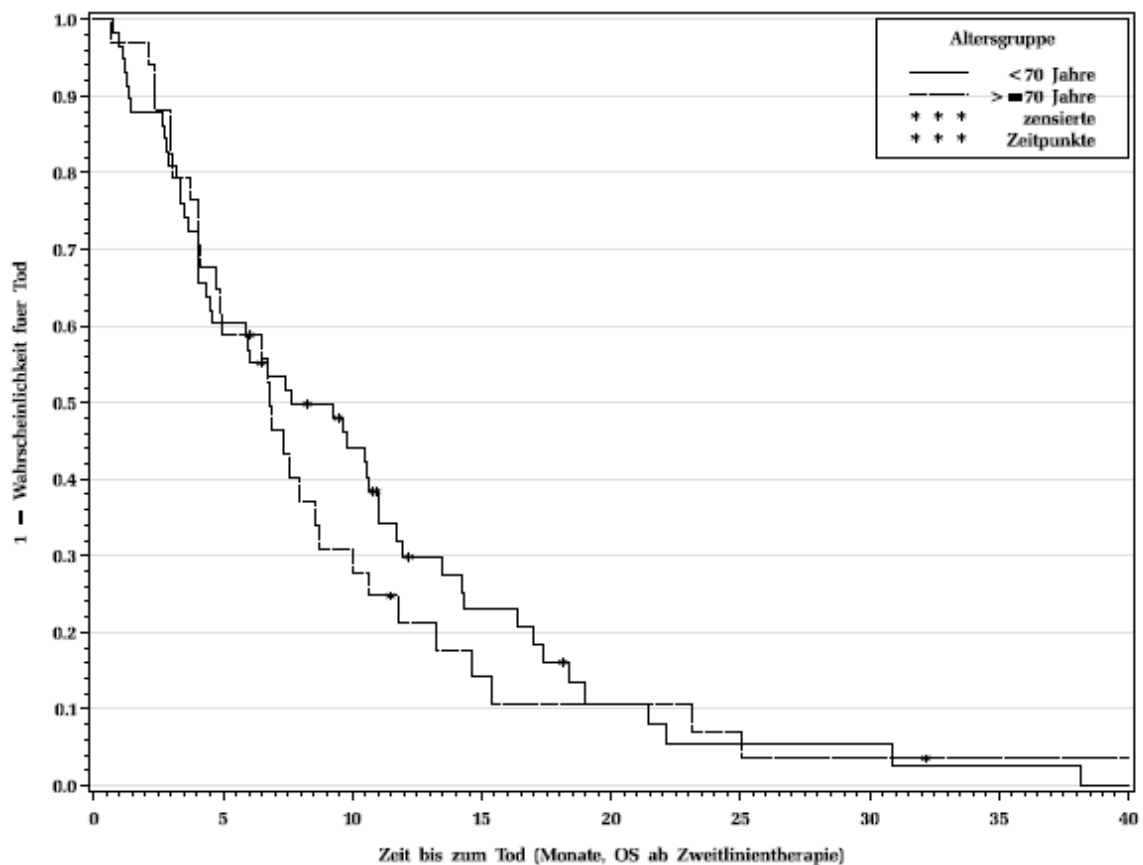
Grafik 3b: Progressionsfreies Überleben ab Beginn der Zweitlinientherapie

4.6 Subgruppenanalysen

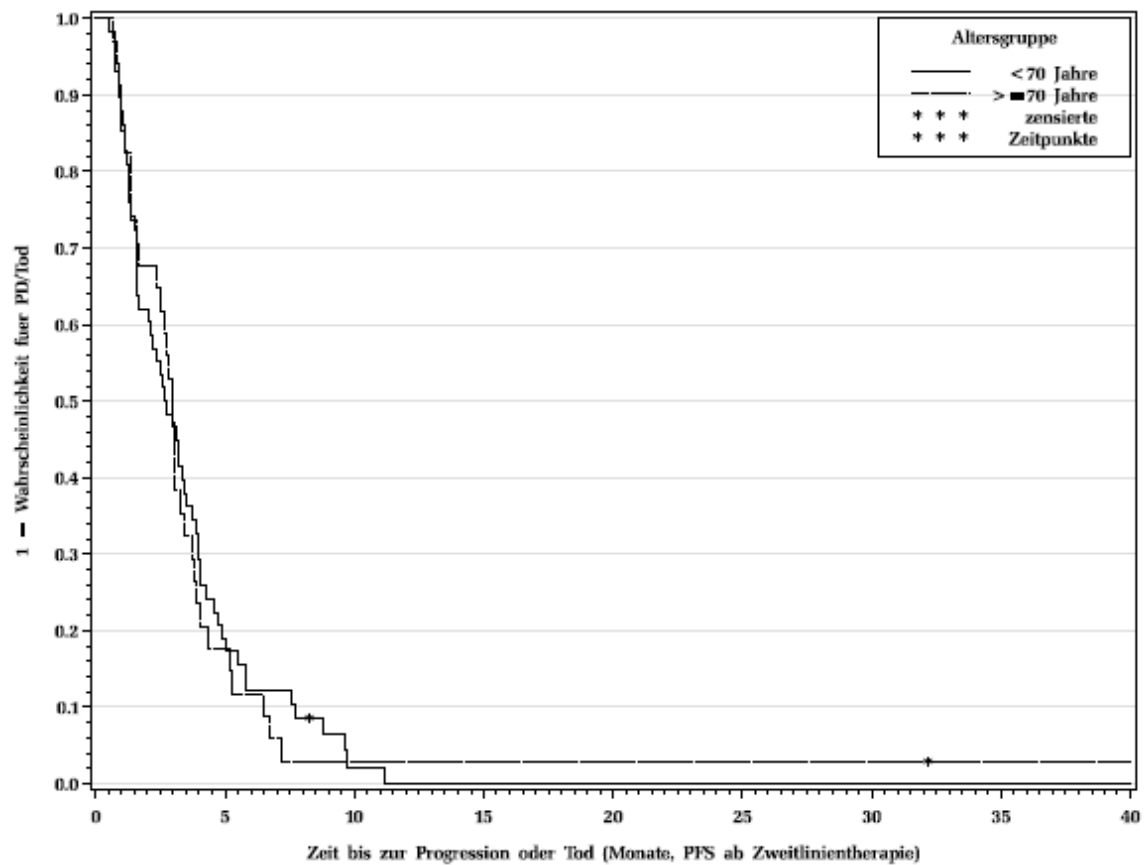
Alter

Der Vergleich zwischen den beiden Altersgruppen von Patienten <70 Jahre mit Patienten ≥ 70 Jahre (s. Grafik 4a), ergab eine mediane Überlebenszeit von 7,7 Monaten bei den jüngeren Patienten versus 6,8 Monaten bei den älteren Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,6$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3 vs. 2,7 Monate, ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p=0,8$) (s. Grafik 4b).

Während 72% der Patienten <70 Jahre eine Kombinationstherapie erhielten, war das Verhältnis zwischen Mono- und Kombinationschemotherapie bei den älteren Patienten ausgeglichen. Dagegen erhielt in letztgenannter Gruppe eine Mehrheit von 62% zusätzlich eine Drittlinientherapie. Die Haupttodesursache war bei allen Patienten tumorbedingt.



Grafik 4a: Vergleich der Überlebenszeit in den Altersgruppen <70 und ≥ 70 Jahre;
 $p=0,6$



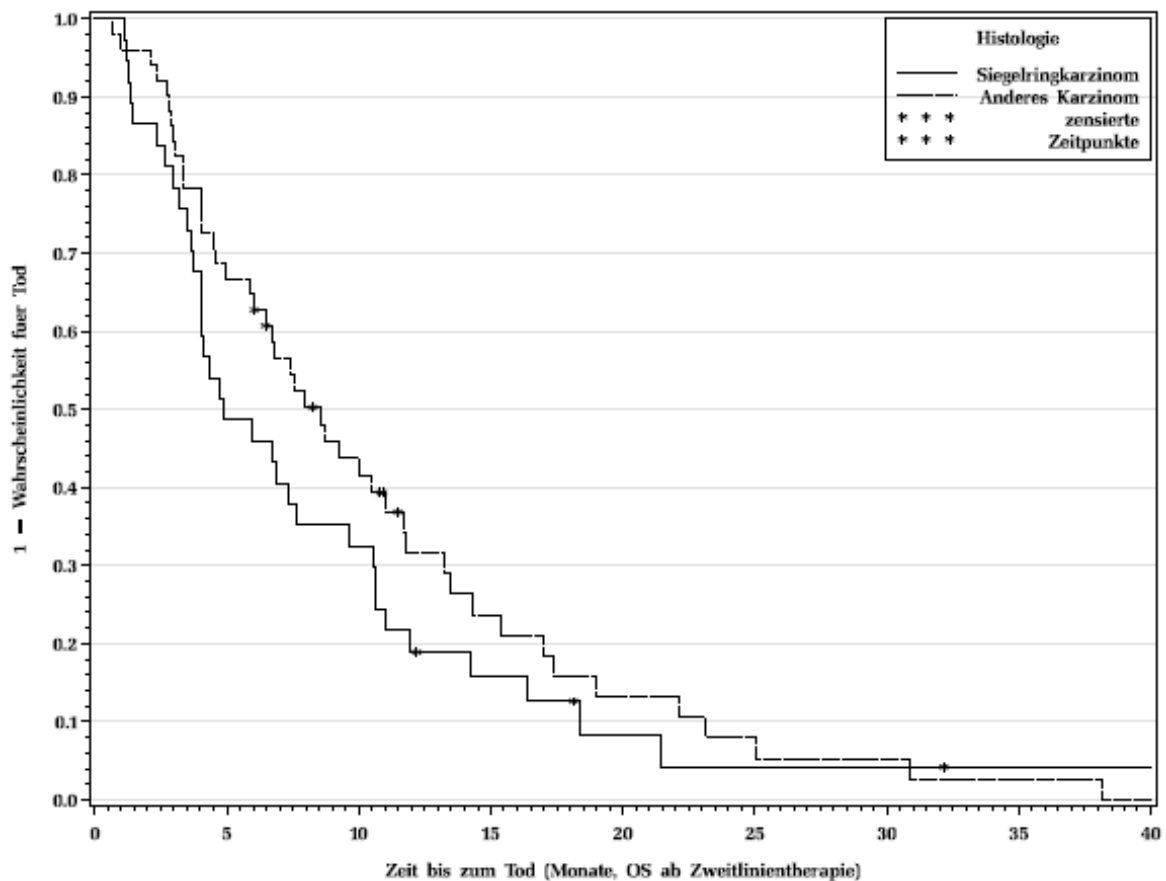
Grafik 4b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens in den Altersgruppen <70 und ≥70 Jahre; $p=0,8$

Tabelle 12: Therapieintensität, Durchführung einer Drittlinientherapie und Todesursache in den Altersgruppen

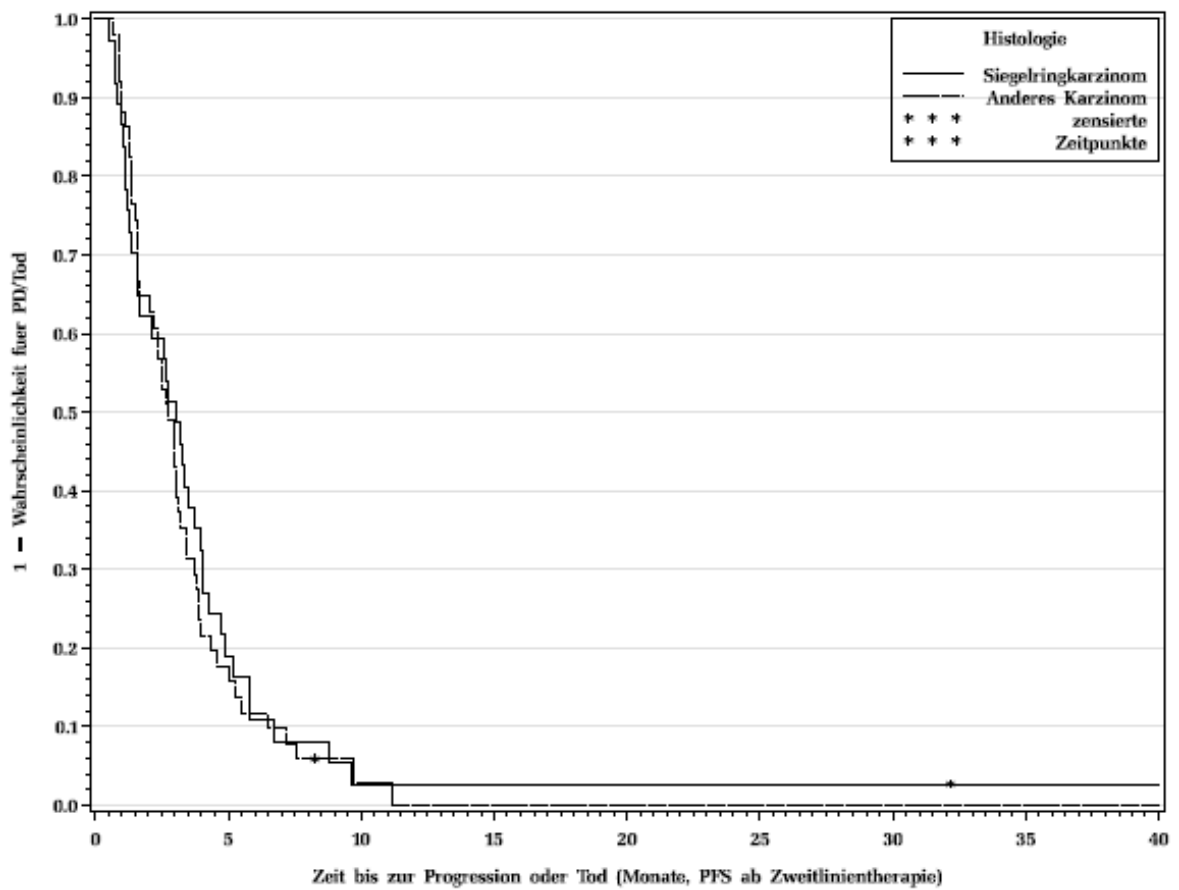
	Alter <70 Jahre	Alter ≥70 Jahre
Anzahl gesamt	58	34
3rd-line erhalten	32 (55%)	21 (62%)
3rd-line nicht erhalten	26 (45%)	13 (38%)
Tumorbedingter Tod	51 (88%)	31 (91%)
Therapiebedingter Tod	0 (0%)	0 (0%)
Lebt zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung	7 (12%)	3 (9%)

Histologischer Typ

Die histologische Einteilung des Magenkarzinoms legt einen Vergleich nahe zwischen Siegelringkarzinom, med. ÜZ 4,8 Monate und anderen Adenokarzinomen, med. ÜZ 8,5 Monate ($p=0,2$) (s. Grafik 5a), sowie med. PFÜ 3 versus 2,7 Monate ($p=0,7$) (s. Grafik 5b).



Grafik 5a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen Patienten mit Siegelringkarzinom und anderen Adenokarzinomen; $p=0,2$

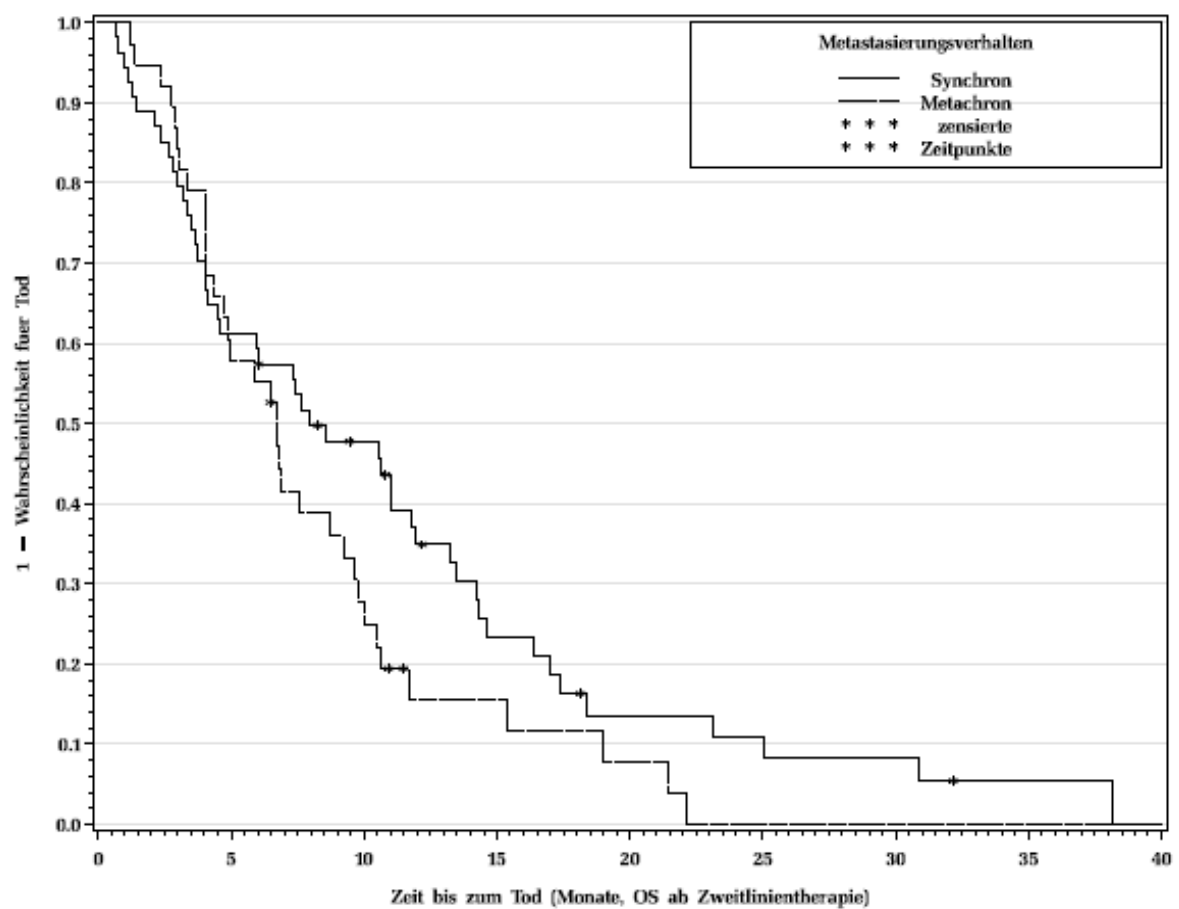


Grafik 5b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen Patienten mit Siegelringkarzinom und anderen Adenokarzinomen; $p=0,7$

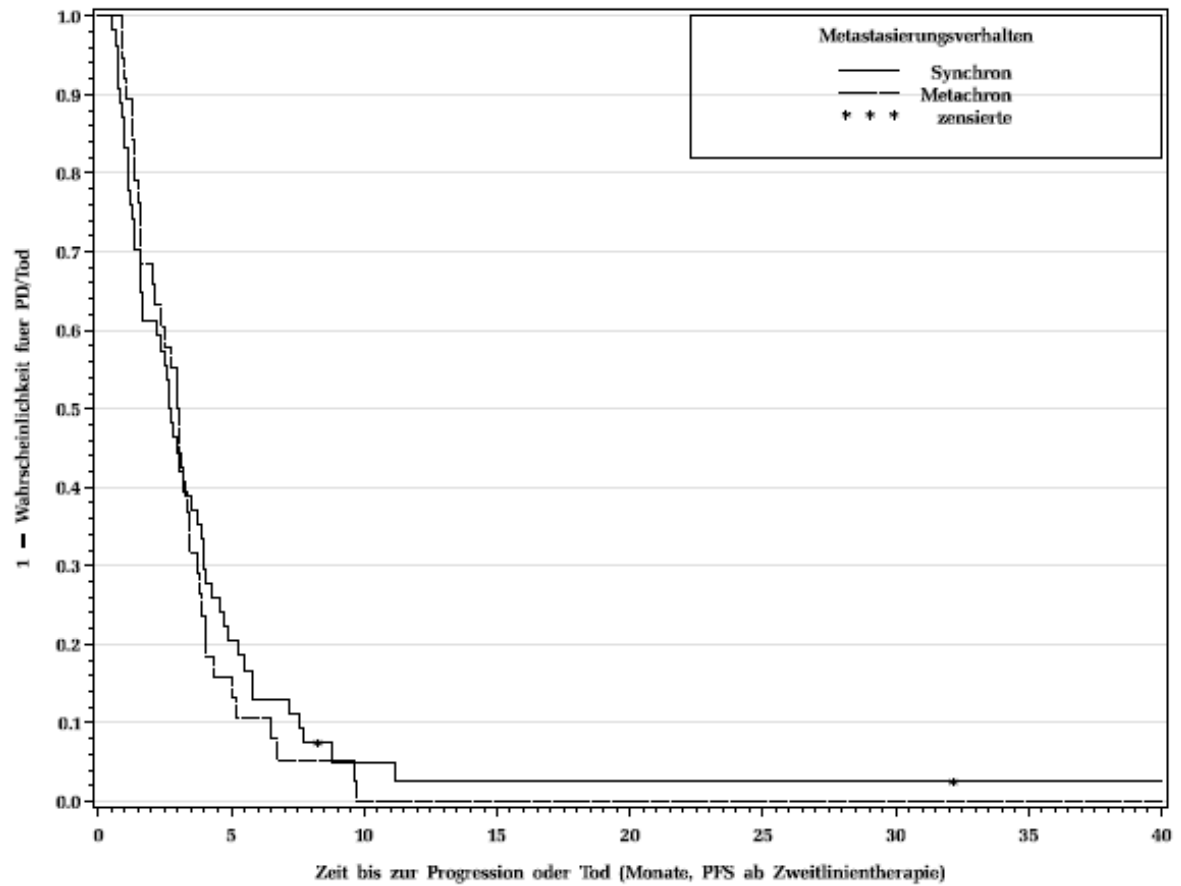
Zeitpunkt der Metastasierung

Wie in Tabelle 9 (S. 30) ersichtlich, hatten zur Zeit der Diagnosestellung 59% der Patienten synchrone Metastasen. In dieser Gruppe lag die med. ÜZ bei 8 Monaten, bei Patienten mit metachroner Metastasierung bei 6,7 Monaten ($p=0,1$) (s. Grafik 6a).

Das med. PFÜ für beide Gruppen betrug 2,7 versus 3 Monate mit $p=0,6$ (s. Grafik 6b).



Grafik 6a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen synchroner und metachroner Metastasierung; $p=0,1$



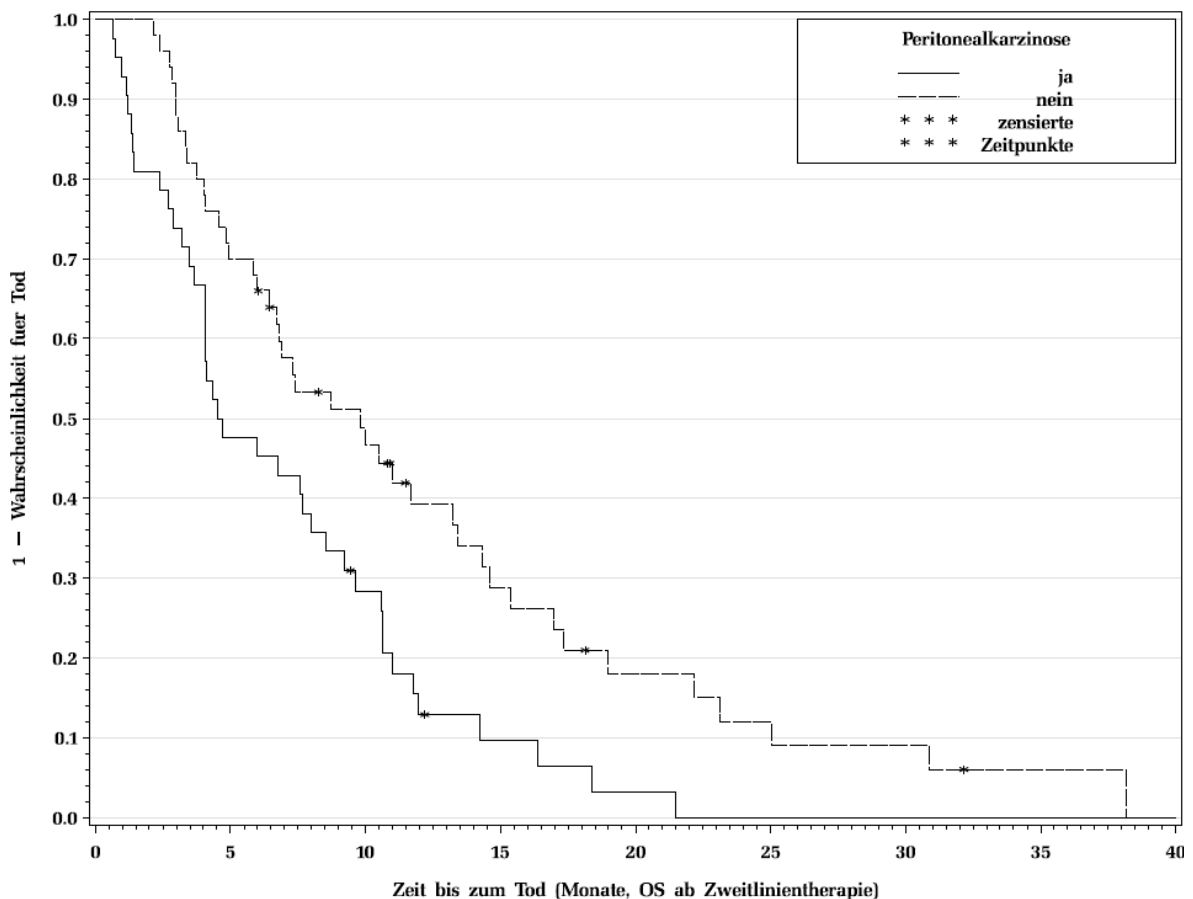
Grafik 6b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen synchroner und metachroner Metastasierung; $p=0,6$

Metastasenlokalisation

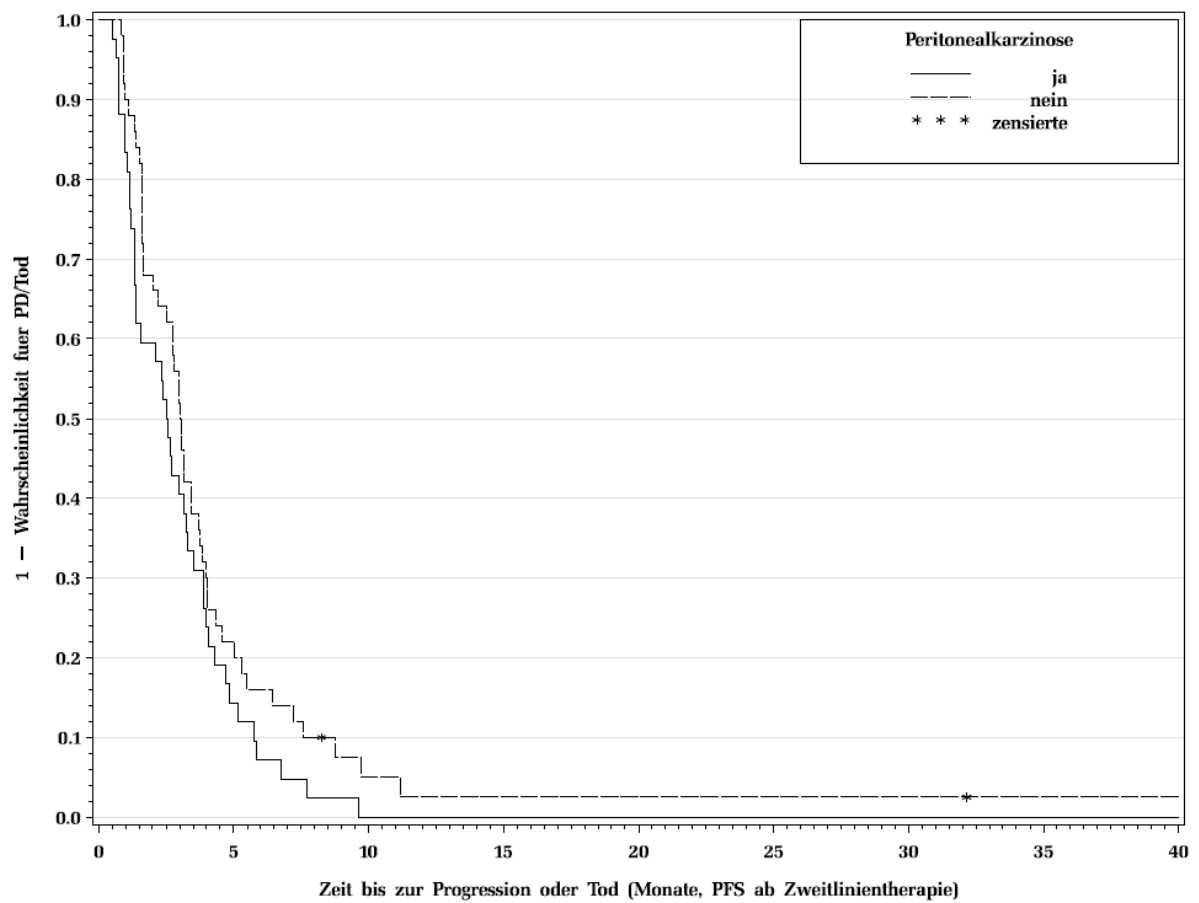
Lag zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie eine Peritonealkarzinose vor, so unterschied sich die med. ÜZ statistisch signifikant von den Patienten ohne peritonealen Befall: 4,6 versus 9,8 Monate ($p=0,002$) (s. Grafik 7a).

Für das med. PFÜ zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,1$) mit 2,5 versus 3 Monaten (s. Grafik 7b).

Im Hinblick auf das Vorliegen von Lebermetastasen lag sowohl für die med. ÜZ als auch für das med. PFÜ kein signifikanter Unterschied vor. Das Gleiche galt für den Vergleich von maximal einer Metastasen-Lokalisation gegen >1 Metastasen-Lokalisation, unabhängig vom Primärtumor.



Grafik 7a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen Patienten mit und ohne Peritonealkarzinose; $p=0,02$

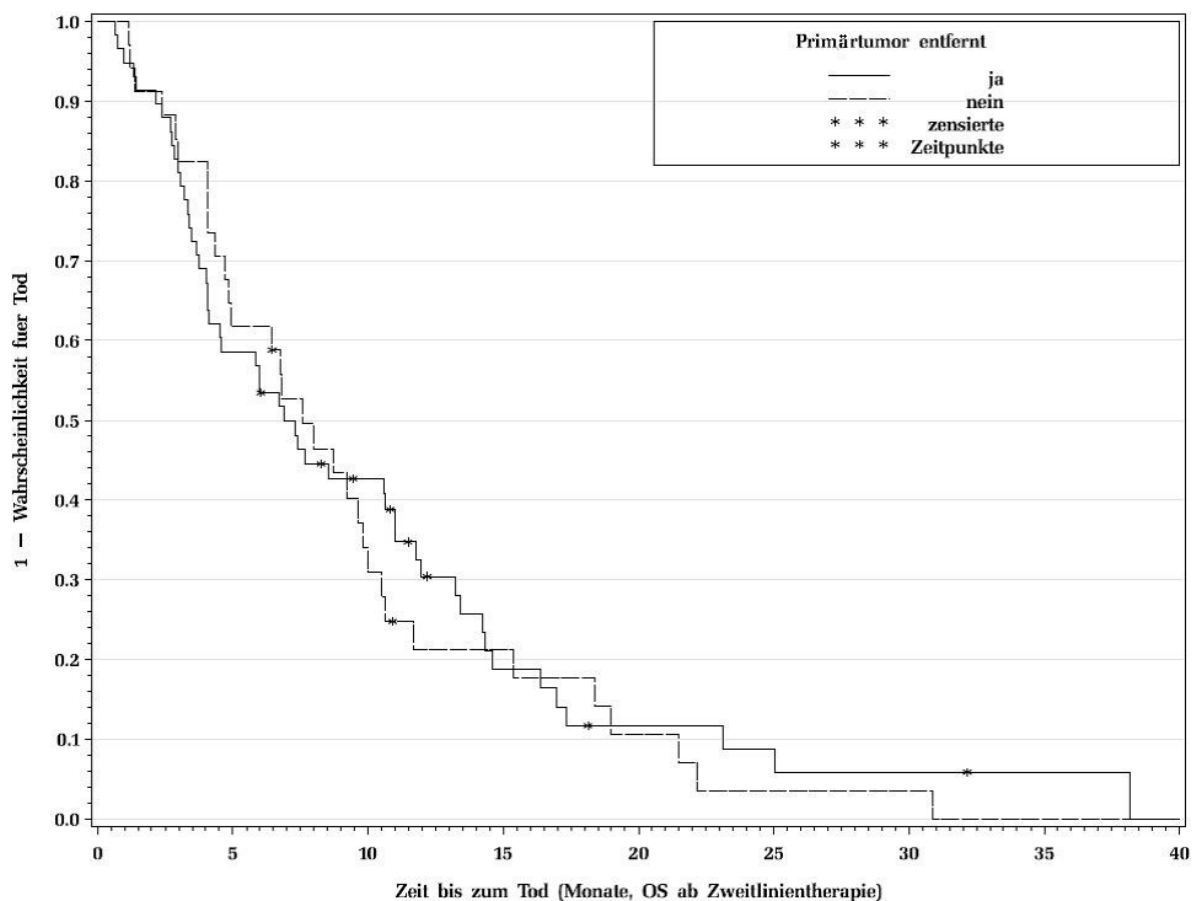


Grafik 7b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen Patienten mit und ohne Peritonealkarzinose; $p=0,1$

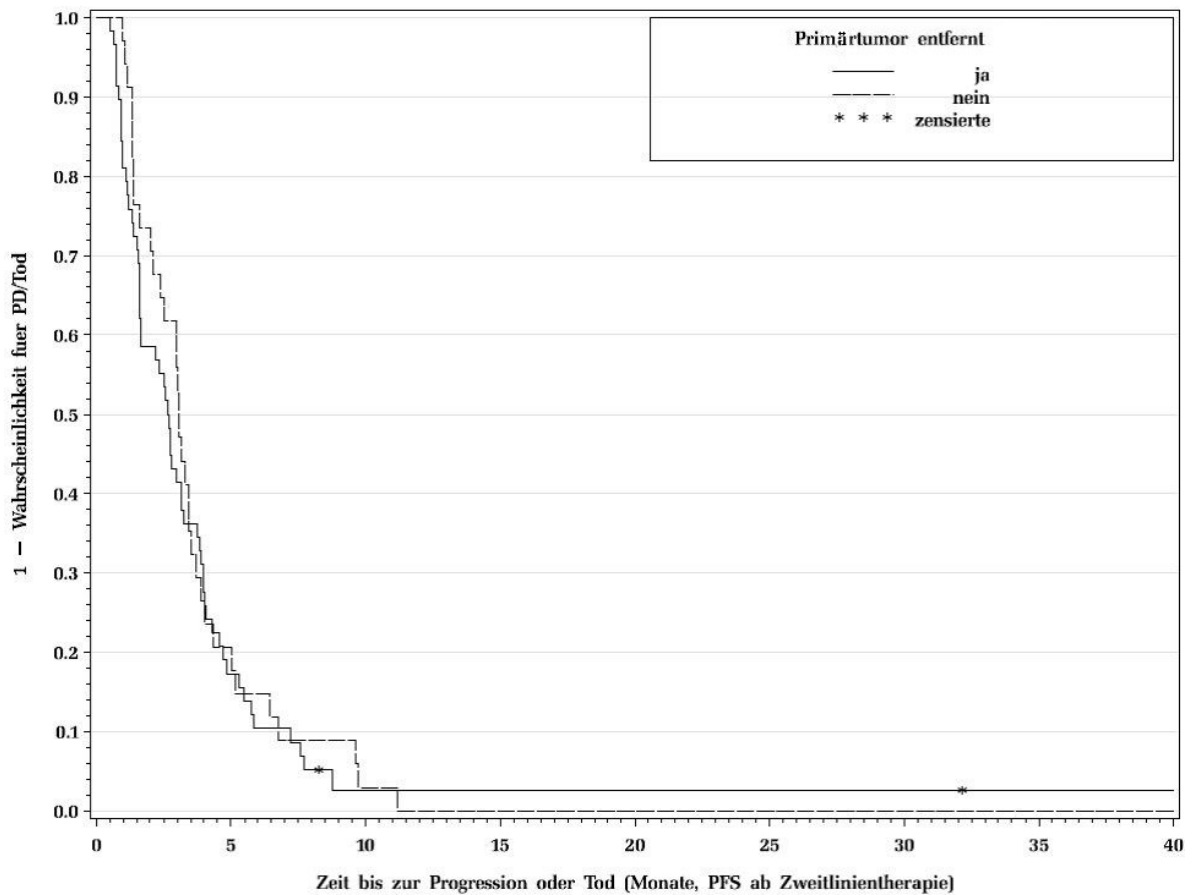
Primärtumor

Der Anteil der Patienten bei denen der Primarius bis zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie nicht operativ entfernt worden war lag, dem hohen Anteil an synchroner Metastasierung entsprechend, bei 63% (58 Patienten). Bei 34 Patienten (37%) war der Primärtumor nicht mehr vorhanden. Im Hinblick auf die med. ÜZ unterschieden sich die beiden Gruppen mit 6,9 und 7,6 Monaten statistisch nicht signifikant ($p=0,7$) (s. Grafik 8a).

Das med. PFÜ war ebenfalls nicht unterschiedlich mit einer Dauer von 2,7 (mit Primärtumor) bzw. 3,1 Monaten (ohne Primärtumor); $p=0,6$ (s. Grafik 8b).



Grafik 8a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen Primarius vorhanden und operativ entfernt; $p=0,7$



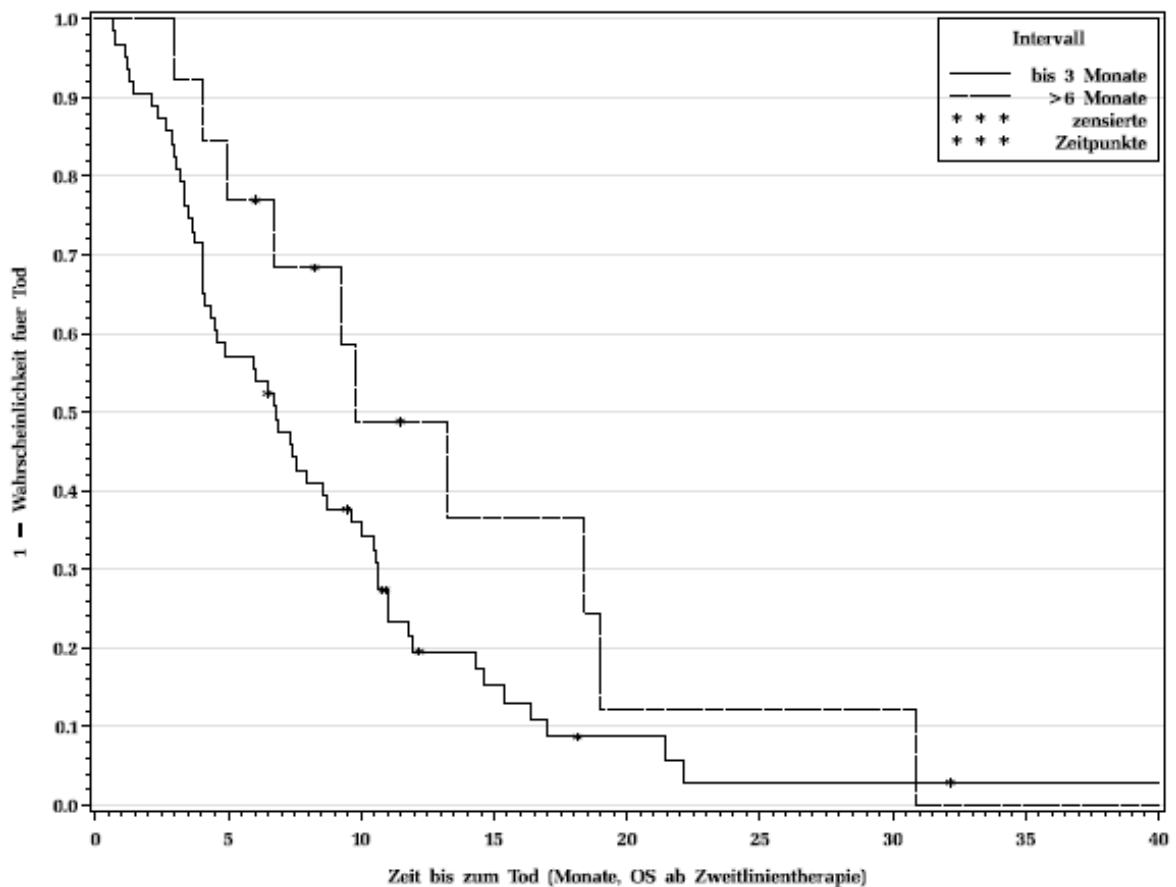
Grafik 8b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen Primarius vorhanden und operativ entfernt; $p=0,6$

Zeitpunkt der Tumorprogression unter/nach Erstlinientherapie

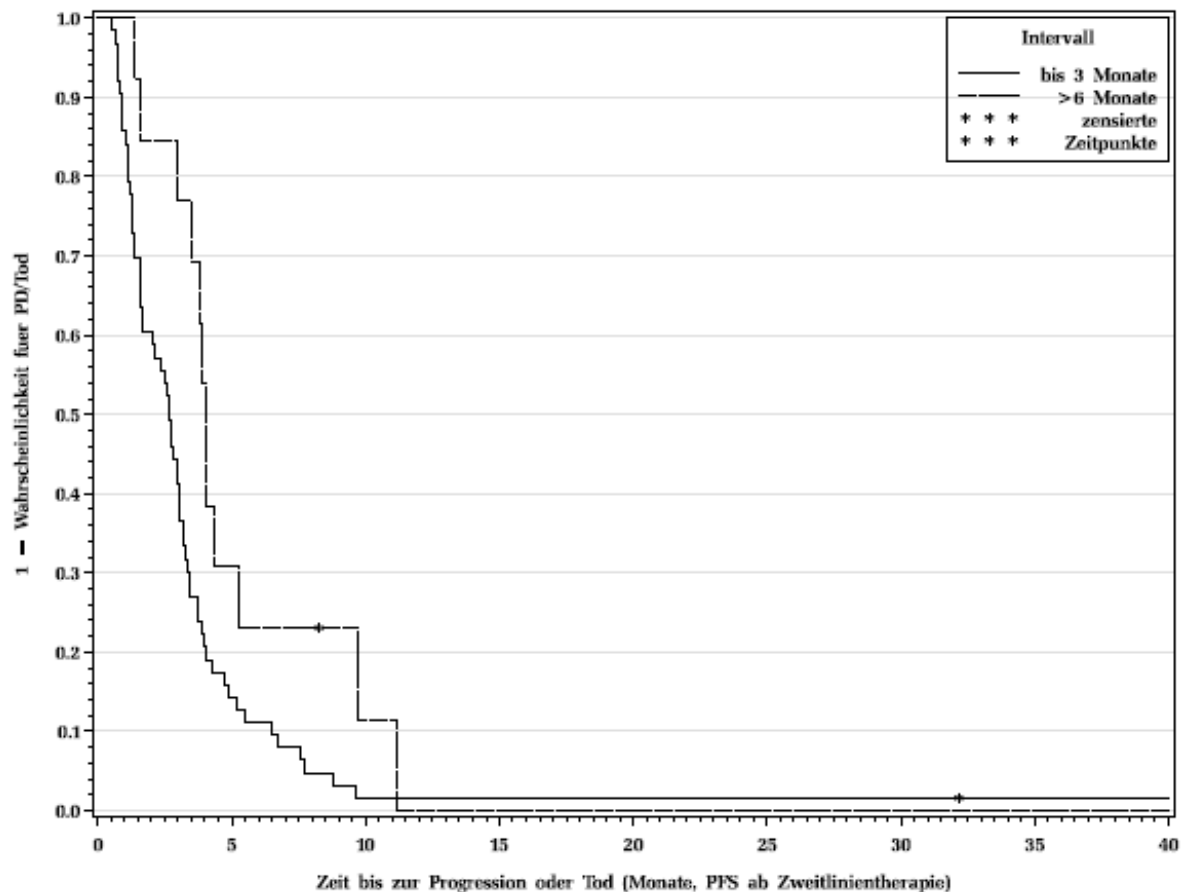
Die Mehrheit der Patienten (68%) erhielt die Zweitlinientherapie wegen früher Tumorprogression bereits innerhalb von 3 Monaten nach der Erstlinientherapie (s. Tabelle 13, S. 49). Für diese Patientengruppe zeigte sich eine med. ÜZ von 6,8 Monaten. Bei Patienten, welche die Zweitlinientherapie zwischen 3 und 6 Monate nach der Erstlinientherapie erhielten, betrug die med. ÜZ 7,7 Monate. Wurde die Second-line-Therapie später als 6 Monate nach der First-line begonnen, lag die Überlebenszeit im Median bei 9,8 Monaten (s. Grafik 9a). Das med. PFÜ betrug in o.g. Gruppen: 2,7, 2,5 und 4 Monate. Statistisch signifikant unterschiedlich im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben zeigte sich hierbei der Vergleich zwischen den Patienten, die die Second-line innerhalb von 3 Monaten erhielten und bei denen mehr als 6 Monate bis zur Chemotherapie vergingen: $p=0,02$ (s. Grafik 9b).

Tabelle 13: Anzahl der Patientenverteilung über die Intervalle zwischen Erst- und Zweitlinientherapie

Intervall zwischen 1st- und 2nd-line	Anzahl Patienten	Prozent
<3 Monate	63	68
3-6 Monate	15	16
>6 Monate	13	14
Unbekannt	1	1



Grafik 9a: Vergleich der Überlebenszeit von Patienten mit einem Intervall von <3 Monaten und >6 Monaten zwischen 1st- und 2nd-line-Therapie; $p=0,1$



Grafik 9b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit einem Intervall <3 Monaten und >6 Monaten zwischen 1st- und 2nd-line Therapie; $p=0,02$

Therapieansprechen

Im Hinblick auf das beste Ansprechen unter Erst- und Zweitlinientherapie, ergaben sich die in Tabelle 14 (S. 51) ersichtlichen Zahlenverhältnisse.

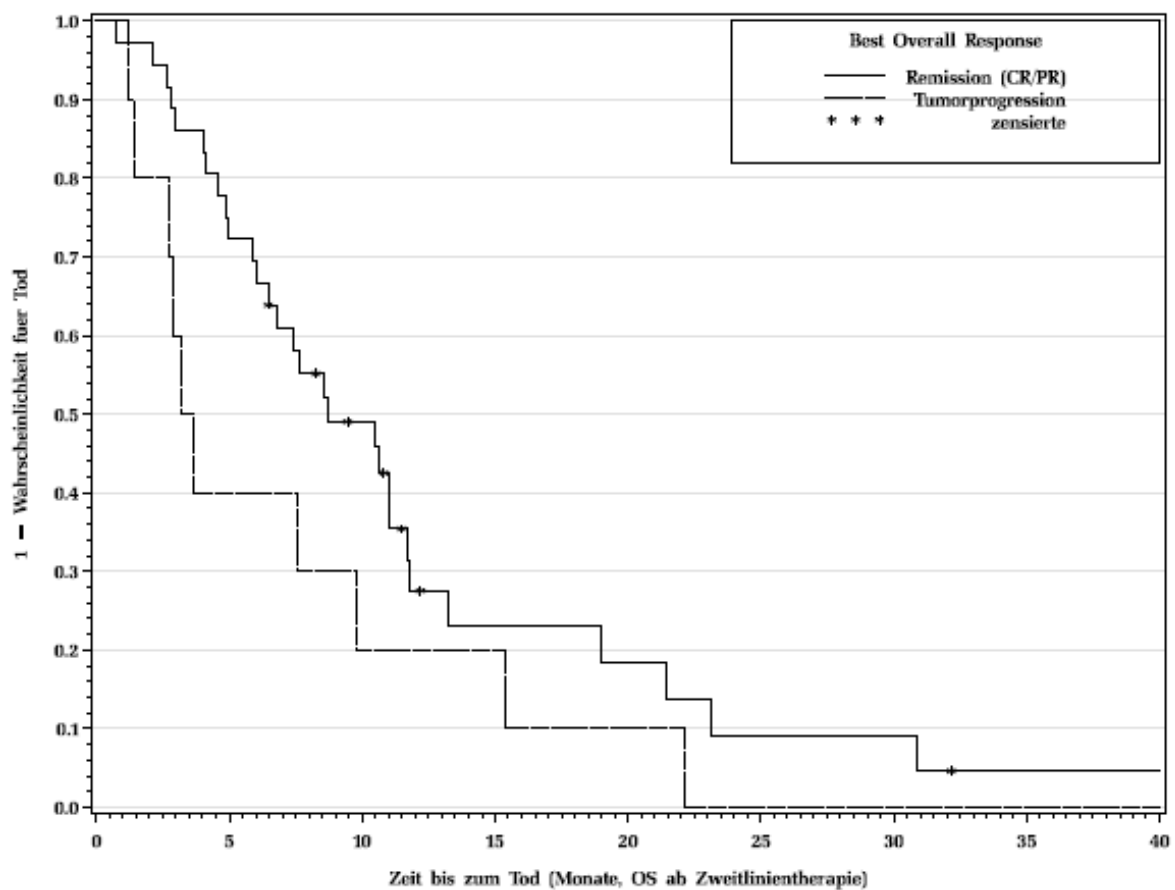
Daraus errechnete sich eine med. ÜZ von 8,7 Monaten bei kompletter oder partieller Remission (CR/PR) als Best Response unter Second-line-Therapie, von 9,2 Monate bei stabiler Erkrankung (SD) und 3,4 Monate bei Tumorprogression (PD). Statistisch grenzwertig signifikant zeigte sich hierbei der Vergleich zwischen den Gruppen Tumorprogression und -Remission: $p=0,09$ (s. Grafik 10a). Ähnliche Kurven ergaben sich für den Vergleich zwischen Remission und Tumorstabilisierung (s. Grafik 10c).

Das med. PFÜ lag für die o.g. Gruppen wie folgt:

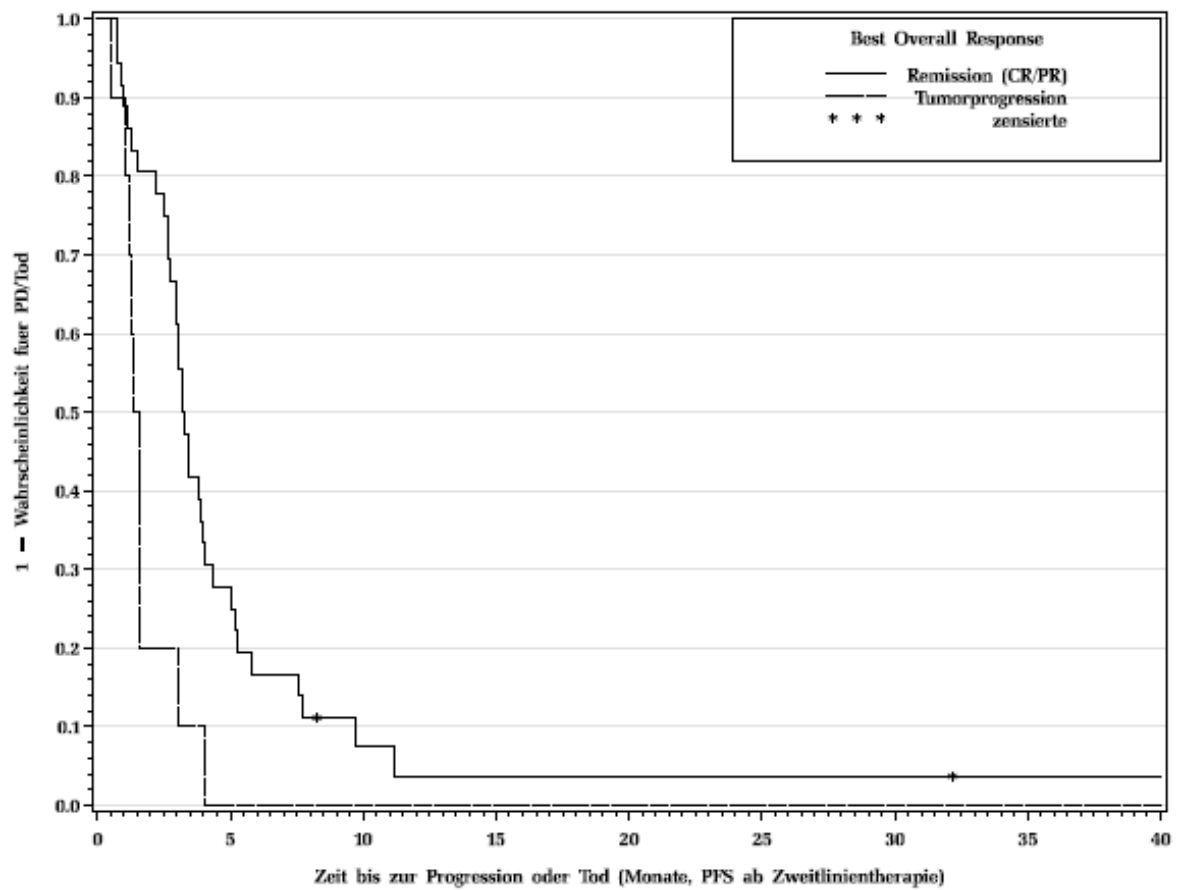
CR/PR: 3,2 Monate; SD: 3,4 Monate; PD: 1,5 Monate. Der Vergleich zwischen den Gruppen Tumorremission und -Progression erwies sich als statistisch signifikant: $p=0,0009$ (s. Grafik 10b). Der Vergleich zwischen Remission und Stabilisierung brachte auch hier kein unterschiedliches Ergebnis, $p=0,4$ (s. Grafik 10d).

Tabelle 14: Best Response unter 1st- und 2nd-line-Therapie

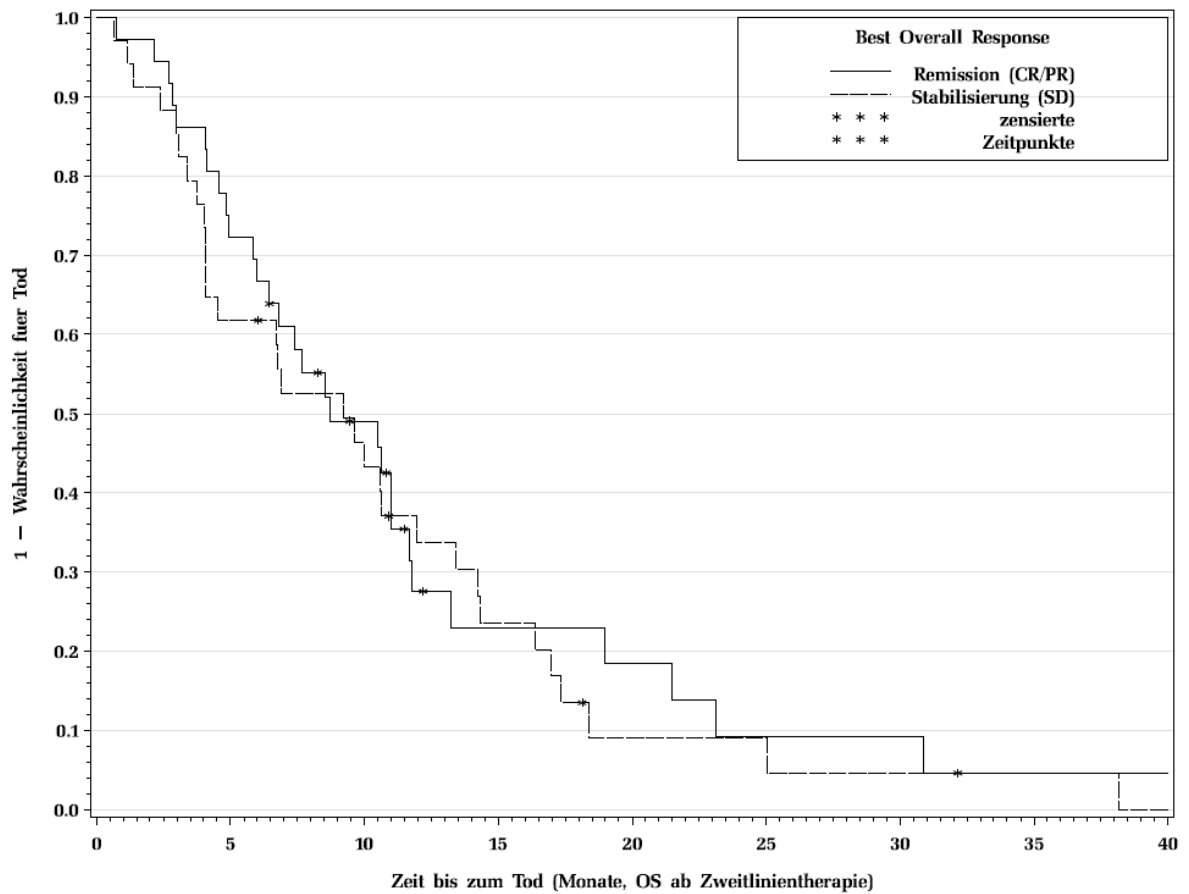
	1st-line-Therapie	2nd-line-Therapie
Best Response - CR/PR	56 (61%)	36 (39%)
Best Response - SD	19 (21%)	34 (37%)
Best Response - PD	8 (9%)	10 (11%)



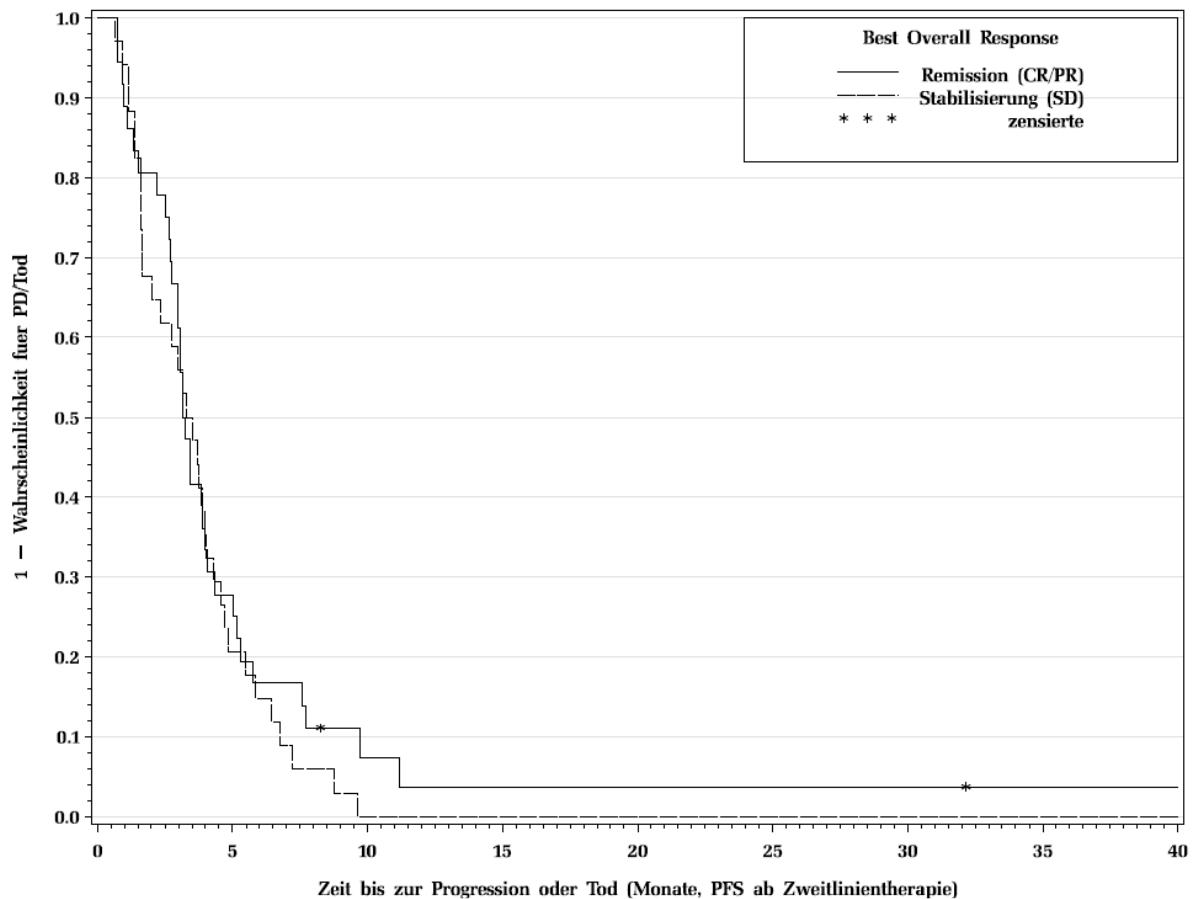
Grafik 10a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen kompletter / partieller Remission und Tumorprogression als Best Response; $p=0,09$



Grafik 10b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen kompletter / partieller Remission und Tumorprogression als Best Response; $p=0,0009$



Grafik 10c: Vergleich der Überlebenszeit zwischen kompletter / partieller Remission und Stabilisierung als Best Response; $p=0,6$



Grafik 10d: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen kompletter / partieller Remission und Tumorstabilisierung als Best Response; $p=0,4$

Therapieintensität

Inwiefern die Wahl einer Mono- oder Kombinationstherapie als Zweitlinie einen Einfluss auf die Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben hatte, zeigt sich in den Grafiken 11a und 11b.

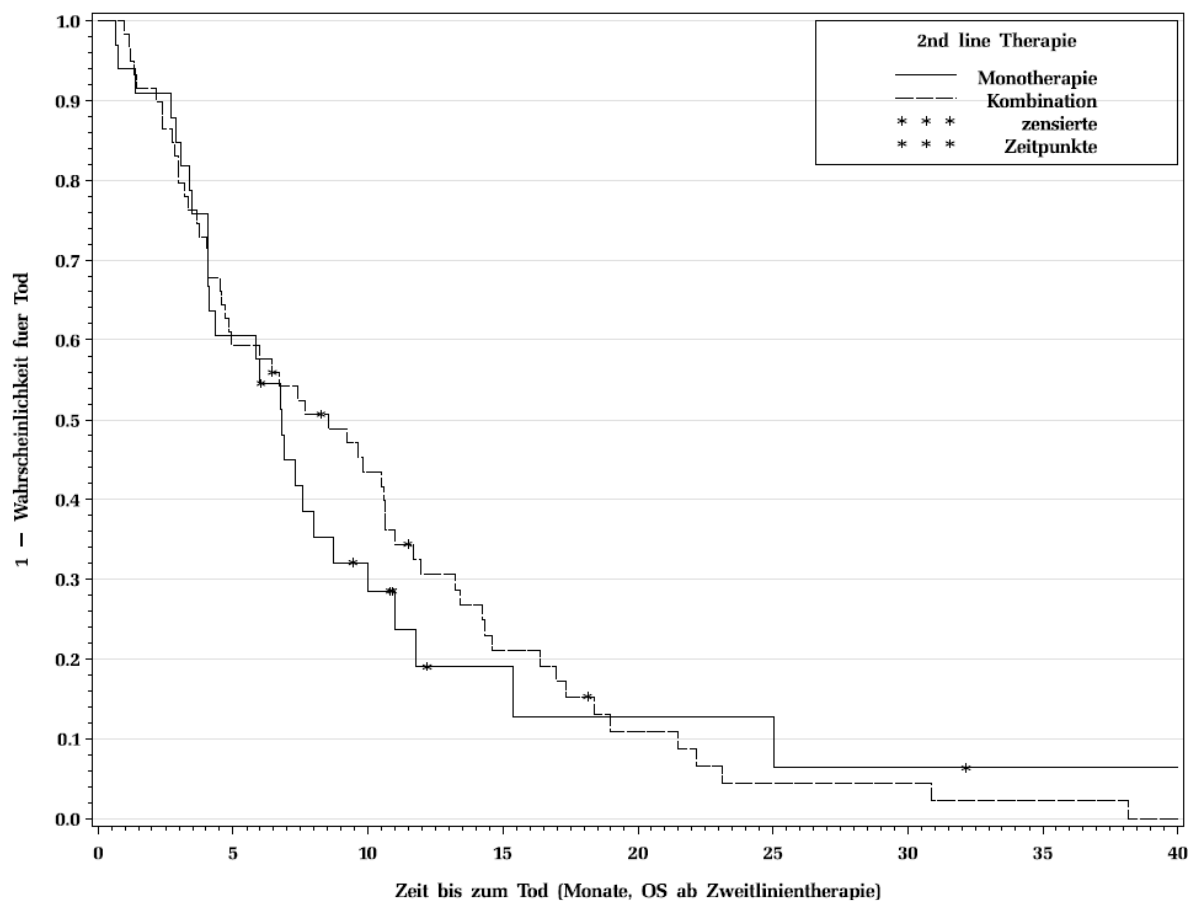
33 Patienten erhielten eine Monotherapie und überlebten im Median 6,8 Monate, die 59 Patienten mit Kombinationstherapie 8,5 Monate mit $p=0,7$.

Das med. PFÜ lag für die erstgenannte Gruppe bei 2,7 und für die zweite bei 3,1 Monaten ($p=0,3$).

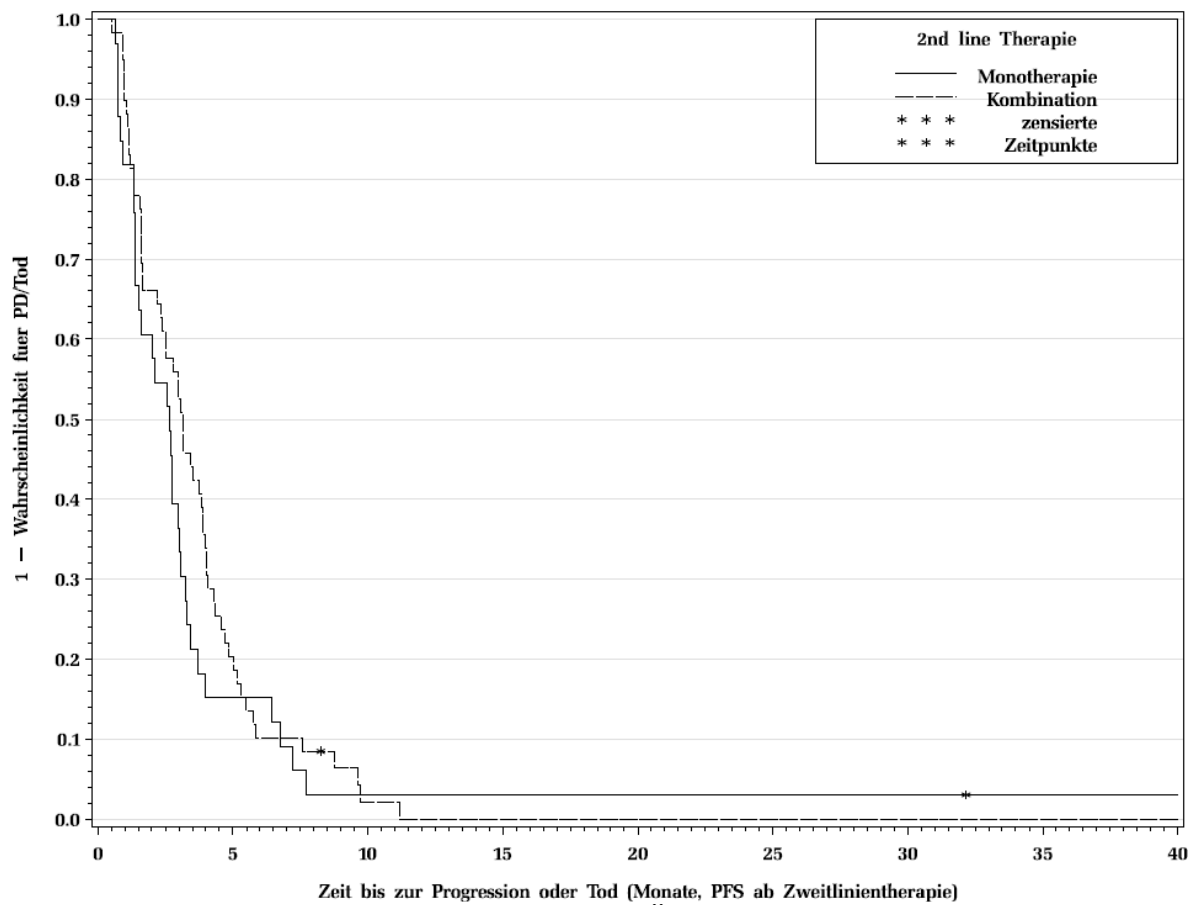
Tabelle 15 (S. 55) zeigt die höhere Assoziation von Toxizitätsgraden >2 mit Kombinationstherapien gegenüber Monotherapien, besonders in Bezug auf Nausea, Diarrhoe und Polyneuropathie (PNP).

Tabelle 15: Toxizität CTC-Grad >2 in Abhängigkeit von Mono- und Kombinationstherapie

	Monotherapie Anzahl Patienten	Kombinationstherapie Anzahl Patienten
Anzahl gesamt	33	59
Leukopenie	2 (6%)	2 (3%)
Thrombozytopenie	0 (0%)	1 (1,7%)
Anämie	1 (3%)	1 (1,7%)
Infektion/Fieber	1 (3%)	4 (7%)
Nausea	2 (6%)	7 (12%)
Diarrhoe	3 (9%)	6 (10%)
PNP	1 (3%)	6 (10%)



Grafik 11a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen Mono- und Kombinationstherapie; $p=0,7$



Grafik 11b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen Mono- und Kombinationstherapie; $p=0,3$

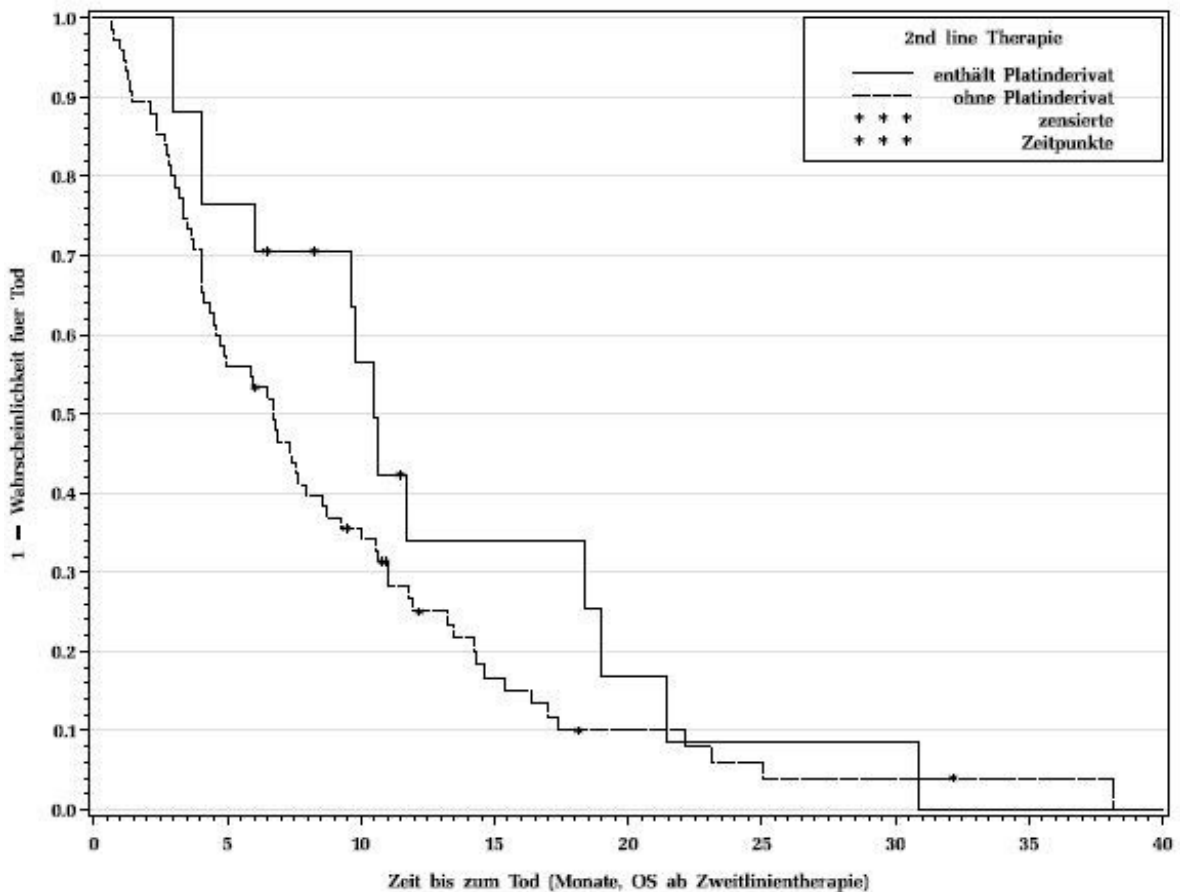
Bedeutung der Platinderivate

Von den insgesamt 92 Patienten hatten zuvor 72 (78%) eine platinhaltige Erstlinientherapie erhalten und von diesen 72 Patienten wurde bei 13 Patienten ebenfalls eine platinhaltige Zweitlinientherapie gewählt. Generell wurde bei der Zweitlinientherapie mehrheitlich (75 Patienten (81%)) kein Platin verabreicht. Von diesen 75 Patienten hatten 59 eine platinhaltige First-line-Therapie erhalten. Bei insgesamt 85% der Patienten, die in ihrer First-line-Therapie ein Platinderivat erhielten, konnte eine stabile Erkrankung (SD) oder Remission (CR/PR) als Best Response der Second-Line-Therapie vermerkt werden. Wurde kein Platinderivat verabreicht, lag diese Rate bei 70%. Unter einer platinhaltigen Zweitlinientherapie lagen SD oder CR/PR bei insgesamt 89% der Patienten vor und ohne Platinderivat bei 73% (s. Tabelle 16).

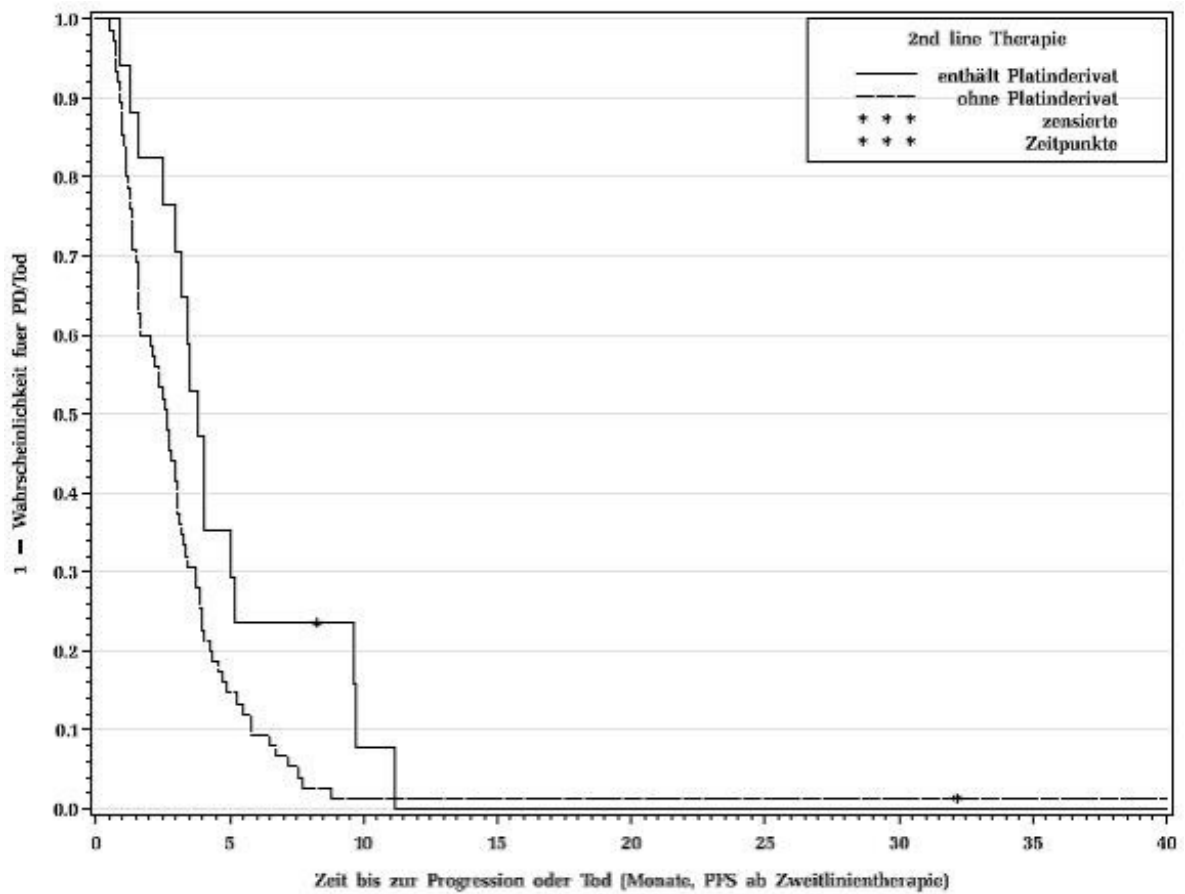
Tabelle 16: Best Response unter 1st- und 2nd-line-Therapie mit und ohne Platinderivat

	Mit Platinderivat	Ohne Platinderivat
1st-line – Anzahl gesamt	72 (78%)	20 (22%)
PD unter 1st-line-Therapie	5 (7%)	3 (15%)
SD unter 1st-line-Therapie	15 (21%)	4 (20%)
CR/PR unter 1st-line-Therapie	46 (64%)	10 (50%)
Unbekannt	6 (8%)	3 (15%)
2nd-line – Anzahl gesamt	17 (19%)	75 (81%)
PD unter 2nd-line-Therapie	1 (6%)	9 (12%)
SD unter 2nd-line-Therapie	3 (18%)	31 (41%)
CR/PR unter 2nd-line-Therapie	12 (71%)	24 (32%)
Unbekannt	1 (6%)	11 (15%)

Die med. ÜZ lag ab Beginn einer platinhaltigen Zweitlinientherapie bei 10,5 Monaten und ohne Platinderivat bei 6,7 Monaten, $p=0,2$ (s. Grafik 12a). Ein statistisch signifikanter Unterschied lag im Vergleich dieser beiden Gruppen beim med. PFÜ vor: 3,8 vs. 2,7 Monate ($p=0,02$) (s. Grafik 12b).



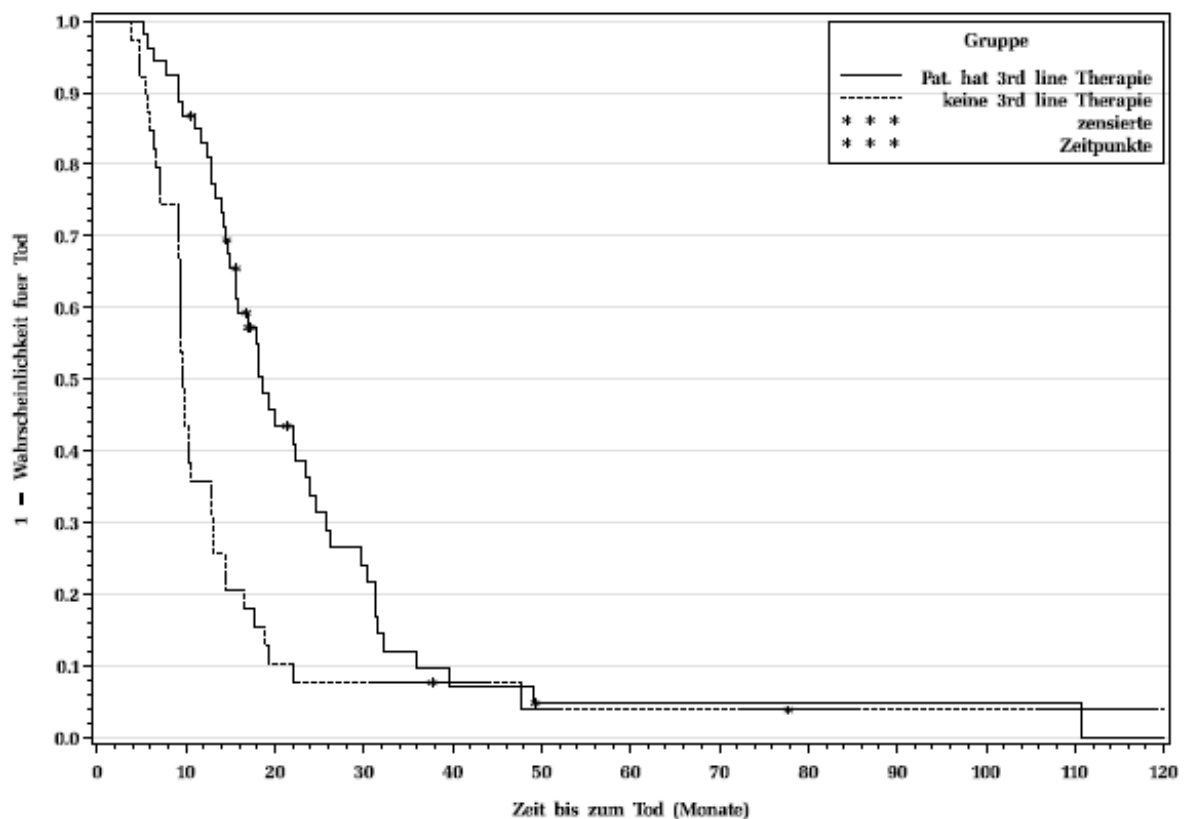
Grafik 12a: Vergleich der Überlebenszeit zwischen 2nd-line-Therapie ohne und mit Platinderivat; $p=0,2$



Grafik 12b: Vergleich des progressionsfreien Überlebens zwischen 2nd-line-Therapie mit und ohne Platinderivat; $p=0,02$

Drittlinientherapie - Vergleich des Überlebens nach Zweitlinientherapie zwischen Patienten mit und ohne Drittlinientherapie

Eine Mehrheit von 53 Patienten (58%) erhielten im Anschluss an die Zweitlinien- eine Drittlinientherapie. Diese Gruppe zeigte mit einer med. ÜZ ab der Erstlinientherapie von 18,7 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Patienten, die keine Drittlinientherapie erhielten, med. ÜZ 9,7 (p=0,0002) (s. Grafik 13). Damit lag die 1-Jahresüberlebensrate (1-JÜR) bei 83% bzw. 36%.



Grafik13: Vergleich der Überlebenszeit ab Erstlinientherapie zwischen Patienten mit und ohne 3rd-line-Therapie; p=0,0002

Tabelle 17: Dauer der Zweitlinientherapie, Bestes Ansprechen und Art der Zweitlinientherapie bei Patienten mit Drittlinie, in Bezug auf das Alter

Patienten mit 3rd-line-Therapie	Alter <70 Jahre n=32	Alter >= 70 Jahre n=21
Dauer 2nd-line-Therapie: <4 Wochen	5 (16%)	1 (5%)
Dauer 2nd-line-Therapie: 4-8 Wochen	6 (19%)	7 (33%)
Dauer 2nd-line-Therapie: 8-12 Wochen	9 (28%)	7 (33%)
Dauer 2nd-line-Therapie: >12 Wochen	12 (37%)	6 (29%)
Best Response: RD	14 (44%)	10 (48%)
Best Response: SD	14 (44%)	6 (29%)
Best Response: PD	2 (6%)	2 (9%)
Best Response: unbekannt	2 (6%)	3 (14%)
Monotherapie als 2nd-line	7 (22%)	12 (57%)
Kombinationstherapie als 2nd-line	25 (78%)	9 (43%)

5 Diskussion

Die aktuelle Leitlinie zur Therapie des Magenkarzinoms empfiehlt die Durchführung einer Erstlinientherapie auf dem Boden hoher Evidenz (Evidenzgrad 1b) (Moehler et al. 2011). Anders als für die First-line-Therapie gab es bis zur Erstellung der Leitlinie im Jahr 2011 jedoch noch keine Evidenz, dass auch die Second-line-Therapie eine Überlebensverlängerung mit Erhalt der Lebensqualität ermöglicht. Auch wenn die Zweitlinientherapie in asiatischen Ländern bereits standardmäßig durchgeführt wurde, fiel die Entscheidung zur Zweitlinientherapie im europäischen Raum deshalb bisher schwer. Neben Daten über die Überlebenszeiten fehlten Parameter, die eine Prädiktion der Ansprechrates und des generellen Benefits durch eine weitere Chemotherapie für den Patienten ermöglichen.

5.1 Phase III Studien zur Second-line-Therapie

Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) führte die erste Phase III Studie zur Zweitlinientherapie durch. Sie musste nach vier Jahren aufgrund mangelnder Rekrutierung abgebrochen werden. Mit den Daten der 40 aufgenommenen Patienten konnte dennoch gezeigt werden, dass die mediane Überlebenszeit der Patienten, die eine Second-line-Therapie erhielten, 1,6 Monate länger war, als diejenige der Patienten, die nur mit Best Supportive Care behandelt wurden (2,4 vs. 4 Monate) (Thuss-Patience et al. 2011). Bis zum Jahr 2014 wurden drei weitere Phase III Studien veröffentlicht. Kang et al. rekrutierten 202 Patienten, die randomisiert mit einer Zweit- (73%) oder Drittlinientherapie (27%) aus Docetaxel oder Irinotecan behandelt wurden oder ausschließlich Best Supportive Care (BSC) Maßnahmen erhielten. In dieser Studie, sowie in der Cougar-02 Studie, konnte mit statistischer Signifikanz eine Verlängerung der Überlebenszeit für Patienten mit Chemotherapie nachgewiesen werden (Kang et al. 2012, Ford et al. 2014). In der Cougar-02 Studie, erhielten jeweils 84 Patienten entweder eine Docetaxel-Monotherapie oder BSC. Die WJOG 4007 Studie verglich bei insgesamt 219 Patienten Irinotecan mit Paclitaxel als Zweitlinientherapie im Hinblick auf die Überlebenszeit, das progressionsfreie Überleben und die

Ansprechrate. Keines der beiden Chemotherapeutika war dem anderen statistisch signifikant überlegen. In dieser Arbeit übertraf jedoch die mediane Überlebenszeit beider Patientengruppen die der anderen Studien. Dies ist vermutlich auf den hohen Anteil von 72% bzw. 90% der Patienten zurückzuführen, die im Anschluss eine Drittlinientherapie erhielten (Hironaka et al. 2013). Tabelle 18 listet die o.g. Daten der vier vollständig publizierten Phase III Studien zur Second-line-Therapie auf:

Tabelle 18: Daten der Phase III Studien zur Second-line-Therapie

	AIO	Cougar-02	Kang et al.	WJOG 4007
Studienland	Deutschland	England	Korea	Japan
Jahr der Publikation	2011	2014	2012	2013
Patientenanzahl der 2nd-line Gruppe	21	84	133	108 bzw. 111
Chemotherapeutikum	Irinotecan	Docetaxel	Docetaxel oder Irinotecan	Paclitaxel oder Irinotecan
Med. ÜZ in Monaten	4	5,2	5,3	9,5 bzw. 8,4
p-Wert	0,012	0,01	0,007	0,38

5.2 Interpretation der Überlebenszeiten am eigenen Patientengut

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob nicht selektierte Patienten der Regelversorgung in einer Schwerpunktlinik für internistische Onkologie, ähnlich von einer Zweitlinientherapie bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom profitierten, wie in den aufgeführten Studien. Besonders betrachtet wurden hierfür die mediane Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben. Von besonderem Interesse war außerdem die Identifikation von unabhängigen Prognosefaktoren für das Ansprechen auf die Therapie und das Gesamtüberleben.

In die retrospektive Analyse wurden die Daten von 92 Patienten einbezogen, welche an den Kliniken Essen-Mitte (KEM) zwischen 1999 und 2012 behandelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit endete am 20.08.2012. Zu diesem Zeitpunkt lebten noch 10 Patienten (11%). Die restlichen 82 Patienten waren tumorbedingt verstorben (s. Tabelle 11, S. 34).

Bei einer Meta-Analyse von drei multizentrischen Studien in Großbritannien lag die mediane Überlebenszeit von 1080 Patienten bei 5,6 Monaten ab Beginn der Zweitlinientherapie (Chau et al. 2004). Die med. ÜZ der Patienten der KEM lag bei 7,3 Monaten und damit etwas höher als der o.g. Durchschnitt und als in den meisten Phase III Studien.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in zwei der o.g. Phase III Studien untersucht. Die Ergebnisse waren dabei in der AIO Studie 2,6 Monate und in der WJOG 4007 Studie 3,6 Monate (Paclitaxel) bzw. 2,3 Monate (Irinotecan). Damit ist das med. PFÜ der Patienten an den Kliniken Essen-Mitte mit 2,9 Monaten vergleichbar.

5.3 Interpretation der Subgruppenanalysen

Mono- versus Kombinationstherapie

Bei der Interpretation der o.g. Werte muss bedacht werden, dass die Zweitlinientherapie in den Phase III Studien mit einem einzelnen Chemotherapeutikum durchgeführt wurde. Dies war an den KEM nur bei einer Minderheit von 38% der Fall. Die Mehrheit (57 Patienten) erhielt demnach eine Kombinationstherapie. Eine Analyse dieser Subgruppen zeigte, dass Mono- und Kombinationstherapie im Hinblick auf med. ÜZ und PFÜ keinen großen Unterschied erzielten (s. Grafiken 11a und b). Wurde einer Kombination jedoch ein Platinderivat (Cis- oder Oxaliplatin) zugefügt, zeigte sich gegenüber Regimen ohne Platin (sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien) eine med. ÜZ von 10,5 versus 6,7 Monaten mit $p=0,18$. Mit statistischer Signifikanz profitierten die Patienten in Bezug auf das progressionsfreien Intervall: 3,8 vs. 2,6 Monate (s. Grafiken 12a und b). Weiterhin lässt sich beobachten, dass sowohl unter Erst- als auch unter Zweitlinientherapie der Anteil an Patienten mit Tumorprogression und

stabiler Erkrankung niedriger war, wenn Platin eingesetzt wurde; der Anteil an Remissionen lag jeweils höher: 71% bzw. 64% (s. Tabelle 16, S. 57). Häufig wird in der Second-line-Therapie kein Platinderivat verwendet. Ein Grund hierfür ist, dass sich zum einen eine 5-FU- und platinhaltige Kombinationstherapie (mit oder ohne Docetaxel oder Epirubicin) als Erstlinientherapie etabliert hat (Moehler et al. 2011). Ansprechraten zwischen 42-45% konnten darunter beobachtet werden (Wilson et al. 2005). Außerdem gilt es in der Onkologie als Konvention, bei einer Progression die früher als 6 Monate nach der Erstlinientherapie eintritt, Chemotherapeutika für die Zweitlinie zu wählen, die bisher noch nicht verabreicht wurden (Wesolowski et al. 2009, Price et al. 2012). Auch an den KEM erhielten 81% der Patienten kein Platinderivat in der Zweitlinientherapie, von diesen war bei 79% die Erstlinie platinhaltig.

Ein Bias, der daher die Ergebnisse dieser Arbeit zur Second-line-Therapie zugunsten der Platinapplikation beeinflusst haben könnte, ist folgender: Insgesamt erhielten 17 Patienten eine platinhaltige Second-line-Therapie. 13 Patienten (76%) hatten Cis- bzw. Oxaliplatin ebenfalls im Zuge ihrer First-Line-Therapie erhalten. Bei 7 Patienten war die Tumorprogression erst später als 6 Monate nach Erstlinientherapie eingetreten. Ein erneutes Ansprechen auf eine platinhaltige Therapie konnte daher erwartet werden und wurde dementsprechend nach onkologischem Standard eingeleitet.

Interessant ist in diesem Zusammenhang ein Blick auf die restlichen 6 Patienten, von denen 4 die Progression bereits innerhalb von 3 Monaten und 2 zwischen 3 und 6 Monate nach Erstlinientherapie mit Platinderivat erlitten. Die erneute Applikation von Platin führte bei 5 Patienten zu einer Remission, bei einem Patienten ist das Ansprechen nicht bekannt (s. Tabelle 16, S. 57).

Es lässt sich also diskutieren, ob bei Patienten, welche unter platinhaltiger Erstlinientherapie eine Remission oder stabile Erkrankung erfuhren, erneut ein Platinderivat verabreicht werden sollte, selbst wenn die Tumorprogression früher als 6 Monate nach Erstlinie eintrat. Hierfür wäre jedoch eine Untersuchung mit größeren Gruppen nötig.

Toxizität

Ein Argument gegen eine Second-line-Therapie mit einem Platinderivat ist, dass mit einer Kombinationstherapie eine erhöhte Toxizitätsgefahr einhergeht. Die Betrachtung von Patienten mit Mono- und Kombinationstherapie an den KEM bestätigte, dass mehrere Therapeutika gemeinsam gegeben, häufiger zu höhergradiger Toxizität führen, besonders im Hinblick auf Infektion, Nausea und Polyneuropathie (s. Tabelle 15, S. 55).

Es gilt jedoch zu bedenken, dass zwar 35% der Patienten im Laufe ihrer Zweilinietherapie aufgrund von Toxizität stationär aufgenommen wurden, jedoch bei nur 12 Patienten (13%) musste die Therapie aufgrund nicht tolerierbarer Toxizität abgebrochen werden. Bei einer Mehrheit von 66 Patienten (72%) wurde die Therapie aufgrund einer Tumorprogression beendet (s. Tabelle 10, S. 31). Damit sind die vorliegenden Werte vergleichbar mit denen der Phase III Studien, bei denen ein Tumorprogression in 40-87% und therapiebedingte Toxizität in 6-31% der Fälle, Ursache für einen Therapieabbruch waren.

Näher betrachtet war die häufigste Nebenwirkung mit einem CTC-Grad >2 bei den Patienten der KEM, die Diarrhoe mit 10%. 9 dieser 10 Patienten erhielt eine Kombinationstherapie mit Irinotecan. Auch in der AIO Studie wurde Diarrhoe als Haupttoxizität im Zuge der Irinotecantherapie diagnostiziert (Thuss-Patience et al. 2011). Diese unerwünschte Nebenwirkung ist jedoch in der Regel mithilfe von Loperamid gut therapierbar. Verglichen mit dem Kontrollarm lagen bei der Cougar-02 Studie im Chemotherapiearm (Docetaxel) häufiger Neutropenie (15%), Infektionen (15%) und neutropenisches Fieber (7%) mit einem CTC-Grad >2 vor (Ford et al. 2014). An den KEM lagen Neutropenie und Infektion bei jeweils einem Patienten (5%) von den insgesamt 21 mit Docetaxel als Monotherapie behandelten Patienten vor. Der Anteil war somit geringer als in der Phase III Studie. Dies ist vermutlich auf die weitgreifende Erfahrung zurückzuführen, die eine Schwerpunktlinik mit den Chemotherapieregimen aufweisen kann. Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war Nausea mit 9%. Bei Kang et al. bestand die häufigste Toxizität ebenfalls in der Myelosuppression. Der Anteil an CTC-Grad >2 lag im Chemotherapie-Arm (Docetaxel oder Irinotecan) bei 17%, wurde jedoch

auch im BSC-Arm beobachtet, weshalb die Ursache eher auf die Tumorerkrankung als auf die Therapie zurückgeführt wurde (Kang et al. 2012). Sowohl die Paclitaxel- als auch die Irinotecan-Monotherapie zogen in der WJOG 4007 Studie als häufigste Nebenwirkungen mit einem CTC-Grad >2 Leukopenie, Neutropenie und Anämie nach sich. Dabei lag eine Neutropenie bei Irinotecan-Applikation häufiger vor als in der Paclitaxel-Gruppe: 39,1% versus 28,7%. Eine Neuropathie Grad >2 konnte nur bei Paclitaxeltherapie beobachtet werden (7,4%) (Hironaka et al. 2013). Zusammenfassend scheint eine schwere therapiebedingte Toxizität (> Grad2 nach CTC-Kriterien) ein selten auftretendes Problem zu sein, das in vielen Fällen auch gut mithilfe von Medikamenten oder Dosisreduktion therapiert werden kann. Bei Applikation einer Kombinationstherapie müssen tendenziell längeres Überleben und progressionsfreies Intervall gegen höhere Toxizität abgewogen werden.

Unabhängige Prognosefaktoren – Daten von retrospektiven Analysen und Phase III Studien

Ein weiterer interessanter Aspekt in Bezug auf den Nutzen einer Zweitlinientherapie beim Magenkarzinom ist die Identifikation von Surrogat-Faktoren, welche Tumoransprechen oder Verlängerung der Überlebenszeit voraussagen lassen.

Eine gepoolte Analyse aus England analysierte bereits im Jahr 2004 die Daten von insgesamt 1080 Patienten aus drei multizentrischen, kontrollierten, randomisierten Studien im Hinblick auf unabhängige Prognosefaktoren für das Überleben nach Erstlinientherapie bei ösophagogastralem Adenokarzinomen. Laut dieser Studie konnten vier unabhängige negative Prognosefaktoren identifiziert werden: ECOG Performance Status ab 2, das Vorliegen von Leber- und Peritonealmetastasen, sowie eine Alkalische Phosphatase ab 100 U/L. Mithilfe dieser Faktoren konnte ein Prognoseindex erstellt werden, der die Patienten in Gruppen mit geringem- (keine Risikofaktoren), moderatem (zwei Risikofaktoren) und hohem Risiko (3-4 Risikofaktoren) einteilte. Die 1-Jahres-Überlebensrate der drei Gruppen unterschied sich statistisch signifikant mit 48,5%, 25,7% und 11% ($p < 0,00001$) (Chau et al. 2004).

Erstrebenswert wären ähnliche Erkenntnisse zur Prognose der Zweitlinientherapie. Stahl et al. führten im Jahr 2005 zu diesem Zweck an den KEM eine retrospektive Analyse an 27 Patienten durch. Daraufhin stellten sie die Hypothese auf, dass ein progressionsfreies Intervall von mehr als 7 Monaten nach Erstlinientherapie mit Cisplatin, 5-FU und Folsäure, mit einem Überlebensvorteil für die Zweitlinientherapie (mit unterschiedlichen Regimen) verbunden sei (Stahl et al. 2005). Die größte Analyse mit kaukasischen Patienten zu diesem Thema wurde 2008 von Catalano et al. durchgeführt. Anhand der Daten von 175 Patienten, welche unterschiedliche Erst- und Zweitlinientherapien erhalten hatten, wurden retrospektiv fünf unabhängige negative Prognosefaktoren gefunden: ECOG Performance Status ab 2, ein progressionsfreies Intervall bis 6 Monate, mindestens 3 Metastasenlokalisationen, ein Hb <11,5 g/l, sowie ein CEA >50 ng/ml. Der daraus erstellte Prognoseindex für Patienten mit geringem- (keine Risikofaktoren), moderatem- (1-2 Risikofaktoren) und hohem Risiko (3-5 Risikofaktoren), ergab angewandt auf die 3 Gruppen eine mediane ÜZ von 12,7; 7,1 und 3,3 Monaten mit $p < 0,001$ (Catalano et al. 2008).

Diese Ergebnisse konnten durch die jüngste asiatische retrospektive Analyse von 101 Patienten, die unterschiedliche Erst- und Zweitlinientherapien erhalten hatten, zum Teil bestätigt werden. Hasegawa et al. formulierten ebenfalls einen ECOG PS ab 2 als negativen unabhängigen Prognosefaktor, sowie ein progressionsfreies Überleben unter 170 Tagen (entspricht in etwa 6 Monaten) und ein Serumalbumin <3,5 g/dl. Eingeteilt in Risikogruppen mit 0, 1 oder 2-3 Risikofaktoren, ergaben sich mediane Überlebensraten von 496 (ca. 17,7 Monate), 375 (ca. 13,4 Monate) und 232 Tagen (ca. 8,3 Monate), $p = 0,0002$ (Hasegawa et al. 2012).

Tabelle 19 zeigt die in den Phase III Studien identifizierten, unabhängigen positiven Prognosefaktoren im Hinblick auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 19: Positive unabhängige Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben in den Phase III Studien

	AIO	Cougar-02	Kang et al.	WJOG 4007
Unabhängige Prognosefaktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Progression >3 Monate nach 1st-line 	<ul style="list-style-type: none"> – Performance-Status = 0 – Lokal fortgeschrittener Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> – Performance-Status = 0 – 1 vorherige Chemotherapie – Progression \geq 3 Monate nach 1st-line 	/

In der AIO Studie, sowie bei Kang et al., erwies sich die Tumorprogression frühestens 3 Monate nach der Erstlinientherapie im Vergleich zur Progression innerhalb von 3 Monaten als Prognosefaktor für ein längeres Überleben nach Zweitlinientherapie (Kang et al. 2012, Thuss-Patience et al. 2011). Dieser Zeitraum konnte durch die Ergebnisse der Patienten der KEM nicht bestätigt werden, jedoch zeigte sich die statistische Tendenz, dass die Tumorprogression jenseits von 6 Monaten einen Überlebensvorteil brachte, ähnlich wie in den Analysen von Catalano und Hasegawa. Ein statistisch signifikanter Vorteil bestand bei diesen Patienten mit später Progression, im Vergleich zu der Gruppe mit Progression innerhalb von 3 Monaten nach Erstlinientherapie, im Hinblick auf das progressionsfreie Intervall nach der Zweitlinientherapie (s. Grafiken 9a und b).

Die Cougar-02 Studie sowie Kang et al. führten des Weiteren einen ECOG Performance Status (PS) von 0 versus 1-2 bzw. 1 als positiven Prognosefaktor auf (Ford et al. 2014, Kang et al. 2012). Bei der retrospektiven Erhebung der Daten an den KEM konnten bei 30% der Patienten keine zuverlässigen Angaben zum Allgemeinzustand vor der Zweitlinientherapie erhoben werden. Eine Diskussion des Performance Status als Prognosefaktor ist daher am Patientengut der KEM nicht möglich. Die oben erwähnten retrospektiven Studien führten den PS jedoch ebenfalls als unabhängigen Prognosefaktor auf. Bestätigt durch die zwei Phase III Studien scheint es also zulässig, einen Performance Status von ≤ 2 als positiven

Prognosefaktor sowohl nach Erst- als auch nach Zweitlinientherapie für die Überlebenszeit zu sehen.

Bei Kang et al. zeigte sich des Weiteren ein Überlebensvorteil für die Patienten, welche erst die Zweitlinien- versus bereits die Drittlinientherapie erhielten. Da bei der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit der Fokus auf die Second-line-Therapie gelegt wurde, kann an dieser Stelle kein direkter Vergleich zu Kang et al. gezogen werden.

Mit den erhobenen Daten lässt sich jedoch statistisch signifikant belegen, dass Patienten die eine Drittlinientherapie erhielten, einen Überlebensvorteil von 9 Monaten ab Erstlinientherapie gegenüber denen hatten, bei denen keine weitere Therapie mehr durchgeführt wurde (s. Grafik 13). Zu bedenken ist hier der Bias, dass dies möglicherweise nicht an der Therapie lag, sondern an den vermutlich günstigeren Bedingungen dieser Patienten (besserer AZ, weniger Tumorlast, vorangehendes Tumorausprechen).

Insgesamt lag der Anteil der Patienten mit Drittlinientherapie bei 58% an den KEM und damit höher als in einer aktuellen asiatischen retrospektiven Analyse mit 36,5% (Kadokura et al. 2013) bzw. mit 35% in einer prospektiven Studie (Shim et al. 2011). Zuverlässige Daten zur Drittlinientherapie liegen aus Europa nicht vor. Bei Kang et al. bekamen 40% der Patienten nachfolgend eine weitere Chemotherapie und zeigten damit einen Überlebensvorteil von 8 versus 3,7 Monaten. Das Ergebnis war hier ebenfalls statistisch signifikant, $p < 0,01$ (Kang et al. 2012). Auch in der WJOG 4007 Studie wurde, wie schon erwähnt, das lange Überleben der Patienten nach Second-line-Therapie auf den hohen Anteil von 72% und 90% an Third-line-Therapien zurückgeführt (Hironaka et al. 2013).

Zusammenfassend kann somit vermutet werden, dass für selektierte Patienten auch die Durchführung einer Drittlinientherapie ein Überlebensvorteil darstellt. Anhand welcher Parameter diese Selektion durchzuführen ist, gilt es noch ausführlicher zu ermitteln.

Prognosefaktoren – Daten der Kliniken Essen-Mitte

Die Daten der KEM ergaben durch univariate Analysen zwei weitere Prognosefaktoren für das Überleben nach Zweitlinientherapie, welche bisher noch nicht genannt wurden. Wie in Grafik 10c ersichtlich, waren die med. Überlebenszeiten relativ ähnlich bei Patienten mit Remission (8,7 Monate) und stabiler Erkrankung (9,2 Monate) unter Second-line-Therapie. Die Rate an Remissionen unter Zweitlinientherapie ist in der Regel recht gering. In den aufgeführten Phase III Studien lag sie zwischen 0 und 10,6%. An den KEM ist der hohe Anteil an Remissionen von 39%, vermutlich auf den hohen Anteil von Kombinations- statt Monotherapien zurückzuführen, welche, auf Kosten von Toxizität, häufiger zu Remissionen führten (Price et al. 2012). Die Rate an stabilem Ansprechen ist dagegen in der Regel höher. So betrug sie in den Phase III Studien zwischen 27% und 53%. Mit 37% lag das Ergebnis der KEM im gleichen Bereich (s. Tabelle 20). Vergleicht man die 1-JÜR für Patienten mit Tumorremission mit der 1-JÜR für Patienten mit Tumorstabilisierung, so zeigen sich Werte von 27,5% und 33,7% mit einer Hazard Ratio von 1,1. Die 1-JÜR für Patienten mit Tumorprogression unter Second-line-Therapie beträgt dagegen 20% mit einer med. ÜZ von nur 3,4 Monaten. Im Logrank-Test zeigte sich die Tendenz für einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit Tumorremission und -progression (s. Grafiken 10a).

Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass unter Zweitlinientherapie nicht unbedingt eine Remission erreicht werden muss, sondern dass auch die Stabilisierung der Tumorerkrankung im Vergleich zur Progression zu ähnlich vorteilhaften Überlebenszeiten führt. Dies gilt auch für das progressionsfreie Überleben (s. Grafik 10b und d).

Tabelle 20: Ansprechraten in den Phase III Studien

	AIO	Cougar-02	Kang et al.	WJOG 4007
RD	0%	7%	10,6% (D) 8,3% (I)	/
SD	53%	46%	27,3% (D) 35% (I)	/
PD	47%	43%	/	/

An den KEM lag außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Überlebenszeit vor, wenn zum Zeitpunkt der Zweitlinientherapie eine Peritonealkarzinose vorlag. Im Vergleich zu den Patienten ohne peritonealen Befall lag die med. ÜZ bei 4,6 Monaten versus 9,8 Monaten (s. Grafik 7a). Auch Catalano et al. untersuchten den Einfluss der Peritonealkarzinose auf das Überleben. Zwar konnten sie ihre Bedeutung als unabhängigen Prognosefaktor nicht bestätigen, schlossen jedoch eine Interaktion der Peritonealkarzinose mit anderen negativen Prognosefaktoren nicht aus. Die spezifische Nennung der Peritonealkarzinose als negativen Prognosefaktor erfolgte bisher nur in retrospektiven Analysen zur Erstlinientherapie (Chau et al. 2004, Hashimoto et al. 2010). Dies scheint berechtigt, bedenkt man weitere Studien in denen gezeigt wurde, dass Patienten mit Peritonealkarzinose eine schlechtere Prognose mit geringem Ansprechen auf systemische Chemotherapie aufweisen (Sadeghi et al. 2000, Shinohara et al. 2013). Ob dies in der besonderen Biologie der Magenkarzinome mit peritonealem Befall liegt (in der Regel diffuser Typ) oder ob das gehäufte Auftreten von Komplikationen, wie (Sub)Ileus und entsprechenden Ernährungsstörungen die Lebenszeit der Patienten verkürzt, ist derzeit nicht geklärt.

5.4 Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Regelversorgung

Kritisch zu hinterfragen ist, in wie fern Studien aufgrund ihrer Patientenselektion auf den klinischen Alltag verallgemeinert werden können. So wurde gerade in älteren Studien häufig ein Alter von >65 Jahren als Ausschlusskriterium festgelegt. Das mittlere Erkrankungsalter für das Magenkarzinom beträgt jedoch bei männlichen Patienten 70 Jahre bzw. bei weiblichen- 75 Jahre. Es gibt inzwischen ausreichend Hinweise, dass Patienten über 65 Jahre genauso profitieren wie jüngere Patienten, wenn es möglich ist eine Platin-haltige Chemotherapie durchzuführen. Al-Batran et al verglichen in einer Phase-III-Studie zwei platinhaltige Kombinationstherapien miteinander. Das mittlere Alter der Patienten betrug dabei 64 Jahre. Patienten über 65 Jahre profitierten besonders bei Therapie

mit dem Oxaliplatin-basierten FLO-Regime (Al-Batran et al. 2008). An den Kliniken Essen-Mitte betrug das mittlere Alter der 92 Patienten 61 Jahre, mit einer Altersspanne von 36 bis 86 Jahren. 37% der Patienten waren zu Beginn der Second-line-Therapie über 70 Jahre alt. Dieses Altersverhältnis aus dem klinischen Alltag einer Schwerpunktlinik entspricht in etwa dem Altersverhältnis in der jüngsten Phase III Studie Cougar-02 (Altersspanne 28-84, 27% > 70 Jahre). Hier, wie auch bei Kang et al. stellte das Alter keine Limitierung zur Teilnahme dar. Dies scheint sinnvoll, bedenkt man die klinische Relevanz aufgrund des oben erwähnten mittleren Erkrankungsalters der Patienten. Außerdem ergab sich in den Analysen der vorliegenden Arbeit kein Unterschied für die med. ÜZ und das med. PFÜ zwischen den Altersgruppen unter und ≥ 70 Jahre (s. Grafiken 4a und b).

Dennoch lohnt sich ein Blick auf die Unterteilung in jüngere und ältere Patienten im Hinblick darauf, ob Erfahrungswerte der KEM zu Unterschieden in der Behandlung führten. Erwartet man, dass ältere Patienten aufgrund gehäufter Komorbiditäten, schlechteren Tumoransprechens oder stärkerer Nebenwirkungen im Verhältnis zu früh versterben, um eine Drittlinientherapie zu erhalten, überraschen folgende Werte: 32 der 48 unter 70-Jährigen (67%) erhielten eine Drittlinientherapie. Bei den Patienten ≥ 70 Jahre lag der Anteil ähnlich hoch bei 62%. Mit Tabelle 17 (S. 61) lässt sich die Gruppe der Patienten mit Third-line-Therapie unterteilt in < und ≥ 70 -Jährige noch näher untersuchen in Bezug auf mögliche Bias-Faktoren. Es zeigt sich, dass die Mehrheit der älteren Patienten eine Monotherapie als Zweitlinie erhielt. Jüngere Patienten bekamen dagegen bevorzugt eine Kombinationstherapie. Der Grund hierfür lag vermutlich darin, dass älteren Patienten die, mit einem Kombinations-Regimen häufiger einhergehende Toxizität nicht zugemutet werden sollte. Nun stellt sich die Frage, ob der hohe Anteil an Monotherapien bei Patienten ≥ 70 Jahre mit schlechterem Tumoransprechen einherging, welches wiederum mit kürzerer Therapiedauer und häufigerem Bedarf einer Drittlinientherapie einhergegangen sein könnte. Dieser Zusammenhang scheint sich jedoch nicht zu bestätigen.

Zwar ist der Anteil an älteren Patienten mit einer relativ kurzen Behandlungsdauer der Zweitlinientherapie von 4-8 Wochen etwas höher als bei

den jüngeren Patienten (33% versus 19%), im Bereich ab 8 Wochen Therapiedauer weichen die beiden Gruppen jedoch weniger stark voneinander ab. Auch im Bereich des besten Tumoransprechens konnte bei der Mehrheit in beiden Gruppen eine Remission oder Stabilisierung erreicht werden (88% versus 77%).

Es lässt sich also festhalten, dass ältere Patienten an den KEM häufiger eine Monotherapie als Zweitlinie erhielten, sich ihre Daten im Hinblick auf Ansprechen, Therapiedauer und Anwendung einer Drittlinientherapie, sowie der med. Überlebenszeit und dem med. progressionsfreien Intervall, kaum von den Daten der jüngeren Patienten unterschieden.

Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass für ältere Patienten die Durchführbarkeit einer Therapie entscheidend ist und nicht die Intensität.

Darüber ob es sinnvoll ist älteren Patienten keine Kombinationen als Second-line-Therapie zu geben, liegen keine eindeutigen Daten vor.

Dieser Impuls scheint jedoch verständlich, bedenkt man, dass in fortgeschrittenem Alter multiple Nebenerkrankungen keine Seltenheit sind. So werden in Studien in der Regel Patienten mit einem ECOG Stadium >2 ausgeschlossen. In den publizierten Phase III Studien lag bei 81%-100% der Patienten ein ECOG PS von maximal 1 vor. Ein ECOG Stadium von 2 lag bei 0%-19% vor. An den KEM lag ein Performance Status ≥ 2 wesentlich häufiger vor, und zwar bei etwa 40%. In der Gesamtheit weniger komorbide Patienten stellen daher sicherlich einen Bias dar, der die Übertragung von Ergebnissen auf die Regelversorgung nur eingeschränkt zulässt.

Es gibt keine publizierten Daten, ob sich eine Zweitlinientherapie für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eignet. Es scheint jedoch wahrscheinlich, dass in solchen Fällen die Nebenwirkungen gegenüber dem Nutzen überwiegen.

Die mit den Phase III Studien vergleichbaren Ergebnisse der KEM, trotz höherem Anteil an Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand, machen dagegen den Bedarf an Studien deutlich, in die ebenfalls Patienten mit höherem ECOG Status (ECOG 2) eingeschlossen werden.

5.5 Ausblick - zielgerichtete Therapie

Auf der Suche nach neuen Optionen für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms wurden in den letzten Jahren zunehmend sog. zielgerichtete Substanzen untersucht.

HER2

Trastuzumab, ein monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor HER2, konnte sich durch den Nachweis eines Überlebensvorteils in der Erstlinientherapie in Kombination mit Cisplatin und Fluoropyrimidinen bereits als Standardtherapie bei HER2-positiven Tumoren etablieren (Bang et al. 2010 ; Moehler et al. 2011).

mTOR

Das Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin) ist in 30%-60% der Fälle beim Magenkarzinom aktiviert und ist assoziiert mit höherer Chemotherapieresistenz sowie schlechterem Überleben (An et al. 2010). Die Wirkung von Everolimus, einem mTOR-Inhibitor, wurde daher in mehreren Studien untersucht. Nach positiven Ergebnissen einer Phase II Studie konnte die jüngste Phase III Studie (GRANITE-1) jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben und progressionsfreiem Intervall für die Patienten erkennen, welche Everolimus versus Placebo als Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten hatten (Doi et al. 2010, Ohtsu et al. 2013).

VEGF(R)

Erhöhte Werte des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) sind mit früher Tumorprogression und schlechter Prognose assoziiert (Fondevila et al. 2004, Juttner et al. 2006). In der Phase III Studie AVAGAST wurden jeweils 387 Patienten mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab oder Placebo in Kombination mit Cisplatin und Capecitabine bzw. Fluorouracil behandelt. Zwar zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im progressionsfreien Überleben und in der Ansprechrate in der Bevacizumab-Gruppe, eine Verlängerung des

Gesamtüberlebens konnte jedoch nicht erreicht werden (Ohtsu et al. 2011). Auffällig waren große regionale Unterschiede in der weltweit durchgeführten Studie. Während amerikanische Patienten eindeutig vom Einsatz des Bevacizumab profitierten, zeigten die Ergebnisse bei asiatischen Patienten keinen Vorteil.

Vielversprechender waren dagegen die Ergebnisse der REGARD-Studie zum Einsatz von Ramucirumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor 2 in der Zweilinientherapie. In dieser internationalen Placebo-kontrollierten Phase III Studie konnten bei den 238 mit Ramucirumab behandelten Patienten, ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Intervall beobachtet werden: med. ÜZ 4,8 versus 2,5 Monate ($p=0,047$); med. PFÜ 3,7 versus 1,4 Monate (Fuchs et al. 2014).

Unterstützt, bzw. übertroffen wurden diese Ergebnisse von der im Januar 2014 erstmals veröffentlichten internationalen Phase III Studie RAINBOW. Insgesamt 665 Patienten mit Tumorprogression nach Erstlinientherapie (Platin/Fluoropyrimidin-Kombination), wurden mit Paclitaxel und Ramucirumab oder Paclitaxel und einem Placebo therapiert.

Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus zytotoxischem Chemotherapeutikum und Antikörper einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von über 2 Monaten bewirkte. Die mediane Überlebenszeit lag mit 9,63 Monaten in der Ramucirumab- Gruppe sogar höher als in den meisten der o.g. Phase III Studien zur Second-line-Therapie (s. Tabelle 19, S. 69). Auch das med. PFÜ unterschied sich zwischen den Gruppen mit und ohne Antikörper mit 4,4 versus 2,86 Monaten; $p<0,0001$ (Wilke H. et al. 2014).

Dem Vorteil im Hinblick auf Überleben, Tumorprogression und auch Tumoransprechen, muss gegenübergestellt werden, dass in der Ramucirumab-Gruppe häufiger Toxizitäten vom Schweregrad 3/4 beobachtet wurden (82% vs. 63%). Hierbei kam es allerdings selten zu Grad 4 Nebenwirkungen. Die meisten dieser Toxizitäten waren hämatologischer Art (Leuko-Neutropenie) ohne erhöhte Inzidenz an febrilen Neutropenien und/oder infektiösen Komplikationen.

Zusammengefasst stellt die sog. zielgerichtete Therapie eine vielversprechende Ergänzung zu den zytotoxischen Medikamenten dar. Besonders die Hemmung der Angiogenese über VEGF bzw. den VEGF-Rezeptor scheint in diesem Zusammenhang ein differenzieller Wirkmechanismus zu sein, der künftig den Standard in der Zweitlinientherapie verändern wird. In zukünftigen Studien gilt es daher den Überlebensvorteil einer eventuellen Verschlechterung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Außerdem besteht der Bedarf an potentiellen Biomarkern, die die Wirksamkeit einer zielgerichteten Therapie vorhersagen lassen.

6 Zusammenfassung

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom aus dem Jahr 2011 wird keine Empfehlung zur Zweitlinientherapie bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung gegeben. Dies liegt an der zu diesem Zeitpunkt fehlenden Evidenz, dass eine fortgesetzte Chemotherapie mit einem verlängerten Überleben einhergeht.

In den letzten 3 Jahren wurden vier Phase III Studien publiziert, die den Vorteil einer Zweitlinientherapie gegenüber Best Supportive Care im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nachweisen konnten.

Mit der vorliegenden Arbeit sollte in einer retrospektiven Analyse untersucht werden, ob die in der Regelversorgung einer Schwerpunktlinik versorgten Patienten ähnlich gut von einer Zweitlinientherapie profitierten, wie die selektierten Patienten der Phase III Studien.

Die medianen Überlebenszeiten der Patienten der Kliniken Essen-Mitte waren gut vergleichbar mit den Ergebnissen der oben genannten Studien. Die Rate schwerer Nebenwirkungen durch die Chemotherapien lag trotz höherer Morbidität der Patienten an den Kliniken Essen-Mitte unter der in den Phase III Studien. Dies könnte durch die größere Erfahrung der Schwerpunktlinik für internistische Onkologie in diesem Bereich bedingt sein.

Des Weiteren konnte mit den erhobenen Daten ermittelt werden, dass sich neben der Tumorremission auch die Tumorstabilisierung, sowie das Fehlen einer Peritonealkarzinose als positive Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben erwiesen.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Analyse und denen der publizierten Phase III Studien lässt sich ableiten, dass eine Zweitlinientherapie, sowohl als Mono- wie auch als Kombinationstherapie, für geeignete Patienten auch in der Regelversorgung mit einem Überlebensvorteil einhergeht.

Noch konnte kein einzelnes Regime als überlegen ermittelt werden, jedoch scheint die Kombination aus zytotoxischen und zielgerichteten Medikamenten den künftigen Therapiestandard darzustellen.

7 **Literaturverzeichnis**

- 1 Al-Batran, S.E., Hartmann, J.T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoehlmacher, J., Derigs, H.G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A., Jäger, E. (2008): Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 26, 1435-1442.
- 2 An, J.Y., Kim, K.M., Choi, M.G., Noh, J.H., Sohn, T.S., Bae, J.M., Kim, S. (2010): Prognostic role of p-mTOR expression in cancer tissues and metastatic lymph nodes in pT2b gastric cancer. *Int. J. Cancer.* 126, 2904-2913.
- 3 Bang, Y.J., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., Lordick, F., Ohtsu, A., Omuro, Y., Satoh, T., Aprile, G., Kulikov, E., Hill, J., Lehle, M., Rüschoff, J., Kang, Y.K., (2010): Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 376, 687-697.
- 4 Catalano, V., Graziano, F., Santini, D., D'Emidio, S., Baldelli, A.M., Rossi, D., Vincenzi, B., Gioardani, P., Alessandrini, P., Testa, E., Tonini, G., Catalano, G. (2008): Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br. J. Cancer.* 99, 1402-1407.
- 5 Chau, I., Norman, A.R., Cunningham, D., Waters, J.S., Oates, J., Ross, P.J. (2004): Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J. Clin. Oncol.* 22, 2395-2403.

- 6 Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Lofts, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J. (2006): Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 11-20.
- 7 Doi, T., Muro, K., Boku, N., Yamada, Y., Nishina, T., Takiuchi, H., Komatsu, Y., Hamamoto Y., Ohno, N., Fujita, Y., Robson, M., Ohtsu, A. (2010): Multicenter phase II study of everolimus in patients with previously treated metastatic gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 28, 1904-1910.
- 8 Ferlay, J., Parkin, D.M., Steliarova-Foucher, E. (2010): Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur. J. Cancer.* 46, 765-781.
- 9 Fondevila, C., Metges, J.P., Fuster, J., Grau, J.J., Palacín, A., Castells, A., Volant, A., Pera, M. (2004): p53 and VEGF expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 90, 206-215.
- 10 Ford, H.E., Marshall, A., Bridgewater, J.A., Janowitz, T., Coxon, F.Y., Wadsley, J., Mansoor, W., Fyfe, D., Madhusudan, S., Middleton, G.W., Swinson, D., Falk S., Chau I13, Cunningham D13, Kareclas P4, Cook N4, Blazeby JM14, Dunn, JA2; COUGAR-02 Investigators. (2014): Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15, 78-86.
- 11 Fuchs, C.S., Tomasek, J., Yong, C.J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., Safran, H., dos Santos, L.V., Aprile, G., Ferry, D.R., Melichar, B., Tehfe, M., Topuzov, E., Zalcborg, J.R., Chau, I., Campbell, W., Sivanandan, C., Pikiel, J., Koshiji, M., Hsu, Y., Liepa, A.M., Gao, L., Schwartz, J.D., Tabernero, J.; REGARD Trial Investigators. (2014): Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction

adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 383, 31-39.

- 12 Gotoda, T., Yanagisawa, A., Sasako, M., Ono, H., Nakanishi, Y., Shimoda, T., Kato, Y. (2000): Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 3, 219-225.
- 13 Hasegawa, H., Fujitani, K., Nakazuru, S., Hirao, M., Mita, E., Tsujinaka, T. (2012): Optimal indications for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 23, 465-470.
- 14 Hashimoto, K., Takashima, A., Nagashima, K., Okazaki, S., Nakajima, T.E., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Shimada, Y. (2010): Progression-free survival in first-line chemotherapy is a prognostic factor in second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 136, 1059-1064.
- 15 Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., Sugimoto, N., Shimodaira, H., Tokunaga, S., Moriwaki, T., Esaki, T., Nagase, M., Fujitani, K., Yamaguchi, K., Ura, T., Hamamoto, Y., Morita, S., Okamoto, I., Boku, N., Hyodo I. (2013): Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J. Clin. Oncol*. 31, 4438-4444.
- 16 HORNIG, D., HERMANEK, P., GALL, F. (1987): THE SIGNIFICANCE OF THE EXTENT OF PROXIMAL MARGINS OF CLEARANCE IN GASTRIC-CANCER SURGERY. *Scand. J. Gastroenterol*. 22; Jg. 1987, 69-71.
- 17 Inal, A., Kaplan, M.A., Kucukoner, M., Isikdogan, A. (2012): Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil compared with Modified Docetaxel, Cisplatin, and

- 5-Fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of single institution. *Neoplasma*. 59, 233-236.
- 18 Jüttner, S., Wissmann, C., Jöns, T., Vieth, M., Hertel, J., Gretschel, S., Schlag, P.M., Kemmner, W., Höcker, M. (2006): Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 24, 228-240.
 - 19 Kaatsch, P., Spix, C., Katalinic, A., Hentschel, S. (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg);
 - 20 Kadokura, M., Iwasa, S., Honma, Y., Kato, K., Hamaguchi, T., Yamada, Y., Enomoto, N., Shimada, Y. (2013): Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced Gastric Cancer. *Anticancer Res.* 33; Jg. 2013-10, 4547-4552.
 - 21 Kang, J.H., Lee, S.I., Lim do, H., Park, K.W., Oh, S.Y., Kwon, H.C., Hwang, I.G., Lee, S.C., Nam, E., Shin, D.B., Lee, J., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Kang, W.K., Park, S.H. (2012): Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J. Clin. Oncol.* 30, 1513-1518.
 - 22 Kang, J.H., Lee, S.I., Lim do, H., Park, K.W., Oh, S.Y., Kwon, H.C., Hwang, I.G., Lee, S.C., Nam, E., Shin, D.B., Lee, J., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Kang, W.K., Park, S.H. (2012): Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J. Clin. Oncol.*
 - 23 LAUREN, P. (1965): The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64, 31-49.

- 24 Meyer, H.J., Wilke, H. (2011): Treatment strategies in gastric cancer. Dtsch. Arztebl Int. 108, 698-705; quiz 706.

- 25 Moehler, M., Al-Batran, S.E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W.A., Dietrich, C.F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feussner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, HE., Galle, PR., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Gross, S., Hartmann, J.T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R.D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A.H., Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J.R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B.J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H.J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P.M., Schmid, R.M., Schmidberger, H., Schmiegel, W.H., Schmoll, H.J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sandler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Treml, K., Vanhoefer, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C. (2011): German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". Z. Gastroenterol. 49, 461-531.

- 26 Oh, H.H., Lee, S.E., Choi, I.S., Choi, W.J., Yoon, D.S., Min, H.S., Ra, Y.M., Moon, J.I., Kang, Y.H. (2011): The peak-standardized uptake value (P-SUV) by preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) is a useful indicator of lymph node metastasis in gastric cancer. J. Surg. Oncol. 104, 530-533.

- 27 Ohtsu, A., Ajani, J.A., Bai, Y.X., Bang, Y.J., Chung, H.C., Pan, H.M., Sahmoud, T., Shen, L., Yeh, K.H., Chin, K., Muro, K., Kim, Y.H., Ferry, D., Tebbutt, N.C.,

- Al-Batran, S.E., Smith, H., Costantini, C., Rizvi, S., Lebwohl, D., Van Cutsem, E. (2013): Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J. Clin. Oncol.* 31, 3935-3943.
- 28 Ohtsu, A., Shah, M.A., Van Cutsem, E., Rha, S.Y., Sawaki, A., Park, S.R., Lim, H.Y., Yamada, Y., Wu, J., Langer, B., Starnawski, M., Kang, Y.K. (2011): Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol.* 29, 3968-3976.
- 29 Okanobu, H., Hata, J., Haruma, K., Hara, M., Nakamura, K., Tanaka, S., Chayama, K. (2003): Giant gastric folds: differential diagnosis at US. *Radiology.* 226, 686-690.
- 30 Pasechnikov, V.D., Chukov, S.Z., Kotelevets, S.M., Mostovov, A.N., Mernova, V.P., Polyakova, M.B. (2004): Possibility of non-invasive diagnosis of gastric mucosal precancerous changes. *World J. Gastroenterol.* 10, 3146-3150.
- 31 Price, T.J., Shapiro, J.D., Segelov, E., Karapetis, C.S., Pavlakis, N., Van Cutsem, E., Shah, M.A., Kang, Y.K., Tebbutt, N.C. (2012): Management of advanced gastric cancer. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 6, 199-208; quiz 209.
- 32 Puli, S.R., Batapati Krishna Reddy, J., Bechtold, M.L., Antillon, M.R., Ibdah, J.A. (2008): How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J. Gastroenterol.* 14, 4011-4019.
- 33 Sadeghi, B., Arvieux, C., Glehen, O., Beaujard, A.C., Rivoire, M., Baulieux, J., Fontaumard, E., Brachet, A., Caillot, J.L., Faure, J.L., Porcheron, J., Peix, J.L., François, Y., Vignal, J., Gilly, F.N. (2000): Peritoneal carcinomatosis from non-

gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 88, 358-363.

- 34 Shah, M.A., Jhaver, M., Ilson, D.H., Lefkowitz, R.A., Robinson, E., Capanu, M., Kelsen, D.P. (2011): Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 29, 868-874.
- 35 Shah, M.A., Kelsen, D.P. (2010): Gastric cancer: a primer on the epidemiology and biology of the disease and an overview of the medical management of advanced disease. *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 8, 437-447.
- 36 Shim, H.J., Yun, J.Y., Hwang, J.E., Bae, W.K., Cho, S.H., Chung, I.J. (2011): Prognostic factor analysis of third-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 14, 249-256.
- 37 Shinohara, S., Korenaga, D., Edagawa, A., Koushi, K., Itoh, S., Kawanaka, H., Eguchi, D., Kawasaki, K., Okuyama, T., Ikeda, Y., Takenaka, K. (2013): Significant prognostic factors in patients with Stage IV gastric cancer with special reference to the curability of surgery. *Surg. Today*. 43, 40-47.
- 38 Sjoquist, K.M., Burmeister, B.H., Smithers, B.M., Zalcberg, J.R., Simes, R.J., Barbour, A., Gebski, V.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. (2011): Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 12, 681-692.
- 39 Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E.M., Sasako, M., van de Velde, C.J. (2010): Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 11, 439-449.
- 40 Stahl, M., Muller, C., Koster, W., Wilke, H. (2005): Second-line chemotherapy of advanced disseminated gastric cancer after cisplatin, infusional 5-fluorouracil, folinic acid (PLF): benefit dependent on progression-free interval after first-line therapy. *Onkologie*. 28, 499-502.

- 41 Thomas, T., Kaye, P.V., Ragunath, K., Aithal, G.P. (2009): Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy*. 41, 335-339.
- 42 Thuss-Patience, P.C., Kretzschmar, A., Bichev, D., Deist, T., Hinke, A., Breithaupt, K., Dogan, Y., Gebauer, B., Schumacher, G., Reichardt, P. (2011): Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur. J. Cancer*. 47, 2306-2314.
- 43 Van Cutsem, E., Moiseyenko, V.M., Tjulandin, S., Majlis, A., Constenla, M., Boni, C., Rodrigues, A., Fodor, M., Chao, Y., Voznyi, E., Risse, M.L., Ajani, J.A., V325 Study Group. (2006): Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 24, 4991-4997.
- 44 Wang, Z., Chen, J.Q. (2011): Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 11, 19.
- 45 Warneke, V.S., Behrens, H.M., Hartmann, J.T., Held, H., Becker, T., Schwarz, N.T., Röcken, C. (2011): Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: proposal of a new staging system. *J. Clin. Oncol.* 29, 2364-2371.
- 46 Wesolowski, R., Lee, C., Kim, R. (2009): Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol.* 10, 903-912.
- 47 Wilke, H., Van Cutsem, E., Oh, S.C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O. N., Kim, T., Cunningham, D., Ohtsu, A., Rougier, P., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J.D., Ohtsu, A. (2014): RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of

ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922 (I4T-IE-JVBE). J Clin Oncol. 32, suppl 3; abstr LBA7.

- 48 Wilson, D., Hiller, L., Geh, J.I. (2005): Review of second-line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol). 17, 81-90.
- 49 Wittekind, C.,Oberschmid, B. (2010): Pathology and new UICC classification of esophageal carcinoma. ONKOLOGE. 16; Jg. 2010-05, 453-+.
- 50 Wittekind, C. (2010): TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7 Aufl. Weinheim: Wiley-Blackwell;
- 51 Yasuda, I., Tsurumi, H., Omar, S., Iwashita, T., Kojima, Y., Yamada, T., Sawada, M., Takami, T., Moriwaki, H., Soehendra, N. (2006): Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. Endoscopy. 38, 919-924.
- 52 Ychou, M., Boige, V., Pignon, J.P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J.M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., Rougier, P. (2011): Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J. Clin. Oncol. 29, 1715-1721.
- 53 Ziegler, A., Lange, S., Bender, R. (2007): Survival analysis: log rank test. Dtsch. Med. Wochenschr. 132 Suppl 1, e39-41.
- 54 Ziegler, A., Lange, S., Bender, R. (2007): Survival analysis: properties and Kaplan-Meier method. Dtsch. Med. Wochenschr. 132 Suppl 1, e36-8.

8 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AZ	Allgemeinzustand
BSC	Best Supportive Care
bzw.	beziehungsweise
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
d	Tag
dl	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
et al.	und Andere
5-FU	5-Fluorouracil
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor
ICD	International Classification of Diseases
i.v.	intravenös
JÜR	Jahresüberlebensrate
KEM	Kliniken Essen-Mitte
l	Liter
med. PFÜ	medianes progressionsfreies Überleben
med. ÜZ	mediane Überlebenszeit
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
ng	Nanogramm
o.g.	oben genannt
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival

PFÜ	Progressionsfreies Überleben
PNP	Polyneuropathie
PR	Partial Remission
PS	Performance Status
S.	Seite
s.	siehe
SD	stable disease
sog.	sogenannt
U	Unit
UICC	Union for International Cancer Control
unabh.	unabhängig
ÜZ	Überlebenszeit
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	S. 8
Tabelle 2	S. 9
Tabelle 3	S. 10
Tabelle 4	S. 11
Tabelle 5	S. 11
Tabelle 6	S. 11
Tabelle 7	S. 13
Tabelle 8	S. 28
Tabelle 9	S. 30
Tabelle 10	S. 31
Tabelle 11	S. 34
Tabelle 12	S. 40

Tabelle 13	S. 49
Tabelle 14	S. 51
Tabelle 15	S. 55
Tabelle 16	S. 57
Tabelle 17	S. 61
Tabelle 18	S. 63
Tabelle 19	S. 69
Tabelle 20	S. 71

Abbildungsverzeichnis

Grafik 1	S. 19
Grafik 2a	S. 35
Grafik 2b	S. 36
Grafik 3a	S. 37
Grafik 3b	S. 38
Grafik 4a	S. 39
Grafik 4b	S. 40
Grafik 5a	S. 41
Grafik 5b	S. 42
Grafik 6a	S.43
Grafik 6b	S. 44
Grafik 7a	S. 45
Grafik 7b	S. 46
Grafik 8a	S. 47
Grafik 8b	S. 48
Grafik 9a	S. 49
Grafik 9b	S. 50
Grafik 10a	S. 51
Grafik 10b	S. 52
Grafik 10c	S. 53

Grafik 10d	S. 54
Grafik 11a	S. 55
Grafik 11b	S. 56
Grafik 12a	S. 58
Grafik 12b	S. 59
Grafik 13	S. 60

9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Prof. Dr. Hansjochen Wilke für die Überlassung des Themas danken.

Des Weiteren danke ich Frau Barbara Lindemann für die zügige Bereitstellung der Patientenakten, sowie Frau Thea Resch und Frau Jeanette Seifert für jegliche Hilfestellung in der Phase der Datenerhebung.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Andreas Bachinger für die Mitwirkung bei der Erstellung der Kaplan-Meier- und Logrank-Analysen.

Ich danke auch meiner Familie für die Unterstützung in vielerlei Hinsicht während des Medizinstudiums und auch jetzt in der letzten Phase vor dem Einstieg in den ärztlichen Beruf.

Zuletzt danke ich meinem Freund Daniel Barbi, für die Zeit, die er sich nahm um mich in jegliche Art bei meiner Arbeit zu unterstützen.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.
